Reaktionen von 2-Aminopyridin mit α- und β-Ketosäure-Derivaten

Walter Schröer

1962

Reaktionen von 2-Aminopyridin mit α- und β-Ketosäure-Derivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Walter Schröer

aus

Berchtesgaden

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. E. Dane

2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 16. MAI 1962

Satz u. Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0043

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt in der Zeit von Januar 1959 bis Oktober 1961 im Institut für Organische Chemie der Universität München auf Anregung und unter der Leitung von

Frau Professor Dr. Elisabeth Dane

Für die mir immer gewährte Unterstützung und für das stets bewiesene Interesse an dieser Arbeit möchte ich Frau Professor Dr. E. Dane auch an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. R. Huisgen danke ich für die jederzeit bewiesene Anteilnahme, die er mir und meinem Studium entgegengebracht hat.

Inhalt

Seite

Theoretischer Teil

Umsetzung von Brenztraubensäure-estern mit 2-Aminopyridin 1

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure und ihres Methylesters mit 2-Aminopyridin 6

Umsetzungen von Acetessigsäure-Derivaten 10

Anhang: Untersuchung der durch Spaltung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ 17

Experimenteller Teil

1. Reaktionen von Brenztraubensäure-estern mit Aminopyridinen 23
   1.1. Umsetzung von Brenztraubensäuremethyl- und -äthylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ 23
   1.2. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ in die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ 24
   1.3. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ und der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ in den Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ 25
   1.4. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$, der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ und des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$ in das 2.4-Dinitrophenylhydrazon $C_{17}H_{16}N_6O_8$ 26
   1.5. Methylester des 2.4-Dinitrophenylhydrazons $C_{17}H_{16}N_6O_8$ 28
2. Umsetzungen von Brenztraubensäure mit Aminopyridinen 28
   2.1. Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin 28
   2.2. Reaktion von Brenztraubensäure mit 4-Aminopyridin 29
   2.3. Reaktion von Brenztraubensäure mit 3-Aminopyridin 30
3. Reaktion von Phenylglyoxylsäuremethylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{13}H_{12}N_2O_3$ 30
4. Reaktion von Phenylbrenztraubensäure und ihres Methylesters mit 2-Aminopyridin 31
   4.1. Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ 31

4.2. Kondensation der Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ zur Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ 32
4.3. Überführung der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ in die Verbindung $C_{36}H_{32}O_{10}$ 33
4.4. Reaktion von Phenylbrenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ 34
4.5. Reaktion der Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ mit Diazomethan 35
4.6. Reaktion von Phenylbrenztraubensäure mit 4- und 3-Aminopyridin 36

5. Umsetzungen von Acetessigsäure-Derivaten 37

5.1. Acetessigsäure-2-pyridylamid 37
a. Darstellung 37
b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon 37
c. Saure Spaltung 38
d. Umsetzung mit Cyclohexylamin 38
5.2. Kondensation von Acetessigester mit Benzaldehyd in Gegenwart von 2-Aminopyridin 39
5.3. Kondensation des Acetessigsäure-2-pyridylamids mit Benzaldehyd 40
5.4. β-Phenylamino-crotonsäure-2-pyridylamid 40
a. Darstellung 40
b. Kondensation mit Benzaldehyd 41
5.5. 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) 42
a. Darstellung 42
b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon 43
c. Saure Spaltung 43
d. Umsetzung mit Cyclohexylamin 46
5.6. 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Propionylessigsäure-2-pyridylamids 47
5.7. 2.4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methyl-acetessigsäure-2-pyridylamids 47
5.8. 1-Methyl-N-benzoylacetyl-pyridonimin-(2) 49
a. Darstellung 49
b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon 50
c. Saure Spaltung 50

Seite

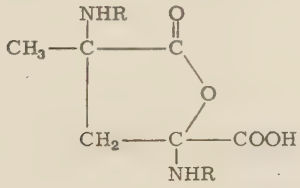
6. Untersuchung der durch Spaltung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ 51
6.1. Umlagerung in O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid 51
6.2. Reaktion mit Diazomethan 52
6.3. Spaltung durch Piperidin 53
6.4. Spaltung durch Cyclohexylamin 54
Darstellung von Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid 57

THEORETISCHER TEIL

Umsetzung von Brenztraubensäure-estern mit 2-Aminopyridin

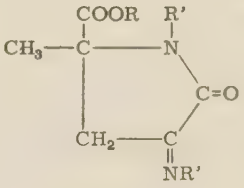
Brenztraubensäure geht in Gegenwart von primären aromatischen Aminen sehr leicht Kondensationsreaktionen ein. Als Endprodukte dieser Umsetzungen wurden vornehmlich Chinolincarbonsäuren und Brenzweinsäure-Derivate erhalten. Arbeitet man unter milden Bedingungen, so lassen sich Zwischenstufen isolieren. Diese Kondensationsprodukte haben die allgemeine Formel I. Sie gehen schon unter milden Bedingungen in Chinolincarbonsäuren und Brenzweinsäure-Derivate über.

Die Reaktion der Ester der Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen führt vorwiegend zu Pyrrolidon-Derivaten der allgemeinen Formel II (L. J. SIMON (1); K. MARTIN (2); H. PIRZER (3)).



I

R = aromat. Rest



II

R' = aromat. Rest

Nichtkondensierte Reaktionsprodukte der Brenztraubensäure und ihrer Ester mit primären aromatischen Aminen - Anile oder Anilhydrate - konnten in den bisher untersuchten Beispielen nur in wenigen Fällen isoliert werden. So fand F. MÜLLER (4), daß Brenztraubensäure und Mesidin zu einem Anil reagieren, das noch zusätzlich ein Mol Base enthält. Bei der Umsetzung von Anthranilsäure mit Brenztraubensäure konnte O. BALCKE (5) das Lacton des aus den Komponenten gebildeten Anilhydrates isolieren. Beide Derivate der Brenztraubensäure sind aber unbeständig und gehen leicht in die betreffende Chinolincarbonsäure bzw. in das Brenzweinsäure-Derivat über.

Im Hinblick auf die Co-carboxylase-Wirkung des Aneurins untersuchte H. HAMMEL (6) die Umsetzung von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin. Er erhielt dabei eine auffallend beständige Verbindung der Zusammensetzung $C_8H_{10}N_2O_3$. Diese gibt das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure, so daß in der besprochenen Reaktion keine Kondensation eingetreten ist. Die Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ist aufgrund der Zusammensetzung entweder ein Anilhydrat der Brenztraubensäure oder ein Salz.

Bei der Umsetzung des Methylesters der Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin hatte O. Balcke bei schneller Aufarbeitung eine Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{12}N_2O_3$ erhalten, die das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters ergibt und die somit dessen Anilhydrat ist. Diese Verbindung läßt sich nicht durch Behandeln des aus Brenztraubensäure und 2-Aminopyridin erhaltenen Salzes $C_8H_{10}N_2O_3$ mit Diazomethan gewinnen. In dieser allerdings nur kurz untersuchten Reaktion erhielt O. Balcke eine Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$, deren Konstitution nicht geklärt ist.

Als wir 2-Aminopyridin längere Zeit auf Brenztraubensäuremethylester einwirken ließen, wurde in etwa 20proz. Ausbeute eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ isoliert. Diese enthält keine Methoxyl-Gruppe und hat sich nach folgender Gleichung gebildet:

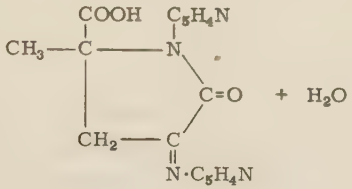
$$3\ C_5H_4N_2 + 2\ CH_3COCOOCH_3 \longrightarrow C_{21}H_{22}N_6O_4 + 2\ CH_3OH$$

Die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ entsteht auch, wenn man Brenztraubensäureäthylester mit 2-Aminopyridin umsetzt.

Die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ verhält sich wie ein Salz; sie verliert beim Behandeln mit verd. Schwefelsäure ein Mol 2-Aminopyridin und ergibt eine Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$. Mit Diazomethan reagieren das Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ und die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ zu einem Monomethylester $C_{17}H_{18}N_4O_4$. Die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ verbraucht bei der Titration auch in der Hitze nur ein Äquivalent Lauge, Sie enthält somit keine Lacton-Gruppe; die zweite Carboxyl-Gruppe muß als Säureamid vorliegen. Die Verbindungen $C_{21}H_{22}N_6O_4$ und $C_{16}H_{18}N_4O_5$ ergeben das selbe 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Zusammensetzung $C_{17}H_{16}N_6O_8$. Das gleiche 2.4-Dinitrophenylhydrazon wird auch aus dem Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ erhalten; bei dieser Reaktion wird also die Carbomethoxy-Gruppe verseift.

Aufgrund der Erfahrungen, die bei Umsetzungen von Brenztraubensäure mit anderen primären aromatischen Aminen gemacht worden sind, kommen für die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ Strukturen in Betracht, die sich von den Konstitutionsformeln I oder II ableiten. Derivate des Lactons I scheiden aufgrund des erwähnten Titrationsergebnisses aus.

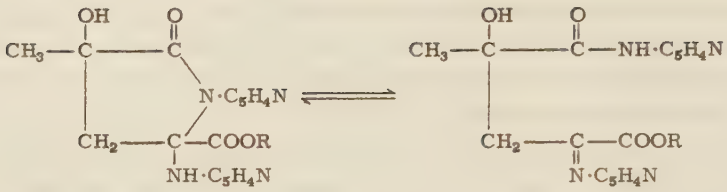
Nimmt man an, daß sich bei der Umsetzung von Brenztraubensäure-ester mit 2-Aminopyridin ein Derivat des Pyrrolidons II gebildet hat, so käme der Säure, von der sich das Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ ableitet, die Konstitution III zu.



III

Eine Verbindung der Struktur III enthält die Gruppen, welche an der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ festgelegt worden sind. Aus folgendem Grunde aber ist es unwahrscheinlich, daß die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ ein Pyrrolidon-Derivat III ist: Ihr Methylester wird - wie bei der Herstellung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons beobachtet wurde - durch Säuren leicht verseift. In den Pyrrolidon-Derivaten II aber ist die Ester-Gruppe durch Säuren schwer verseifbar. Erhitzt man die Lösungen dieser Verbindungen in Eisessig mit verd. Salzsäure zum Sieden, so wird die Azomethin-Gruppe verseift und man erhält in sehr guter Ausbeute die entsprechenden Keto-ester. Im Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ aber wird unter den gleichen Bedingungen auch die Carbomethoxy-Gruppe weitgehend verseift.

Bei der Aufstellung einer Strukturformel für die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ muß die leichte Verseifbarkeit ihres Esters berücksichtigt werden. Diese Eigenschaft des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$ und seine funktionellen Gruppen lassen sich durch Struktur IVc wiedergeben. Die Säure $C_{16}H_{16}N_4O_4 \cdot H_2O$ hat dann die Konstitution IVb und das Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ die Konstitution IVa.



IV

IVa : R=H·H_2N·C_5H_4N

IVb : R=H; +H_2O

IVc : R=CH_3

Ester von α-Ketosäuren werden leicht verseift; so wird z.B. Brenztraubensäureäthylester unter den gleichen Bedingungen, die beim Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ angewendet wurden, durch Säuren vollständig verseift. Im Ester der Struktur IVc befindet sich in α-Stellung zur Carbomethoxy-Gruppe eine als Anil maskierte Carbonyl-Funktion, wodurch die beobachtete leichte Verseifbarkeit dieser Gruppe erklärt wird.

Auch die Verseifung der Ester-Gruppe durch 2-Aminopyridin, die bei der Bildung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ aus Brenztraubensäure-ester eintritt, wird durch die Formel IV erklärt. In einem Versuch haben wir festgestellt, daß Phenylglyoxylsäuremethylester in Gegenwart von 2-Aminopyridin leicht verseift wird. Das Reaktionsprodukt hatte die Zusammensetzung $C_{13}H_{12}N_2O_3$. Es enthält auf ein Mol Phenylglyoxylsäure ein Mol 2-Aminopyridin. Die gleiche Verbindung wird auch aus Phenylglyoxylsäure und 2-Aminopyridin erhalten; auch aus diesen Komponenten wird also das Azomethin nicht gebildet.

Aus dem IR-Spektrum des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$ ist keine zusätzliche Stütze für die Strukturformel IV zu entnehmen. Das Spektrum weist eine ausgeprägte Bande bei 3420 K auf, die man einer OH- und NH-Gruppe zuordnen kann. Jedoch schließt dieser Befund die Strukturformel III nicht aus, da derartige Pyrrolidon-Derivate enaminisiert sind und eine allerdings schmale NH-Bande zeigen.

Die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ besitzt nach Struktur IVa eine alkoholische OH-Gruppe, während sich in den Kondensationsprodukten der Konstitution I, sowie in den Pyrrolidon-Derivaten II an dieser Stelle immer Basen-Reste befinden. Um deren Vorhandensein in I und II zu erklären, hat F. MÜLLER (4) angenommen, daß bei der Kondensation eine Anil-Gruppe mit der CH_3-Gruppe eines zweiten Moleküls Brenztraubensäure reagiert. Es ist unwahrscheinlich, daß in unserem Fall eine während der Kondensation gebildete NHR-Gruppe erst nachträglich durch die OH-Gruppe ersetzt worden ist. Man muß vielmehr annehmen, daß die Kondensation von Brenztraubensäure-ester in Gegenwart von 2-Aminopyridin nicht über ein Azomethin läuft, sondern daß die C=O-Gruppe diese Reaktion eingeht.

Mit der Annahme, daß das isolierte Kondensationsprodukt $C_{21}H_{22}N_6O_4$ nicht über die Zwischenstufe eines Azomethins entstanden ist, steht in Übereinstimmung, daß 2-Aminopyridin nicht dazu neigt, Azomethine zu bilden. So reagieren z. B. Acetaldehyd und Propionaldehyd mit zwei Mol 2-Aminopyridin (7). Ebenso verhält sich Benzaldehyd (8; 9). Wohl bildet 2-Aminopyridin mit einigen substituierten aromatischen Aldehyden - wie z. B. Salicylaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd - Azomethine (10); diese sind aber unbeständig und zerfallen leicht in die Komponenten. Der Grund für die geringe Neigung des 2-Aminopyridins, Azomethine zu bilden, dürfte der damit verbundene Verlust an Amidin-Mesomerie sein.

Es bleibt die Frage, warum Brenztraubensäure in Gegenwart von einem Mol 2-Aminopyridin - im Gegensatz zum Ester dieser Säure - keine Kondensation eingeht.

Versuche mit isomeren Aminopyridinen zeigten, daß die Reaktion mit Brenztraubensäure von der Stellung der Amino-Gruppe im Pyridin-Ring abhängt: 4-Aminopyridin ergibt mit Brenztraubensäure im Molverhältnis 1:1 eine beständige Verbindung der Summenformel $C_8H_{10}N_2O_3$, die also die gleiche Zusammensetzung hat wie die mit 2-Aminopyridin erhaltene. Dagegen wird bei der Reaktion von 3-Aminopyridin mit Brenztraubensäure im Molverhältnis 1:1 eine sehr labile Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ gebildet. - Setzt man einer Lösung der aus 2-Aminopyridin erhaltenen Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ weiteres 2-Aminopyridin zu, so wird die Verbindung verändert; die schmierigen Kondensationsprodukte wurden allerdings nicht weiter untersucht.

Man darf aus diesen Versuchen zunächst entnehmen, daß das besondere Verhalten der aus 2- und 4-Aminopyridin erhaltenen Verbindungen $C_8H_{10}N_2O_3$ auf die Amidin-Gruppierung in den Basen zurückzuführen ist. Da wir nicht entscheiden können, ob diese Verbindungen Salze oder Anilhydrate sind, müssen zur Erklärung der Beständigkeit mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Wenn die Verbindungen $C_8H_{10}N_2O_3$ Salze sind, so muß man annehmen, daß die Lösungen der aus den Amidin-Derivaten gebildeten Verbindungen so wenig freie Base enthalten, daß die Kondensation nicht katalysiert wird. Diese setzt - wie die Versuche mit der 2-Aminopyridin-Verbindung zeigen - erst ein, wenn weitere Base zugefügt wird oder wenn man die Säure verestert.

Wenn aber die mit 2- bzw. 4-Aminopyridin erhaltenen Verbindungen $C_8H_{10}N_2O_3$ Anilhydrate sind, so müßten diese vor der Kondensation - bei der Veresterung oder Neutralisation der Carboxyl-Gruppe - unter Rückbildung der C=O-Gruppe wieder zerfallen. Als Erklärung für die Beständigkeit eines aus 2-Aminopyridin und Brenztraubensäure gebildeten Anilhydrates hatten wir früher (11) angenommen, daß ein aus 2-Aminopyridin gebildetes Anilhydrat durch eine Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert sei. Diese Möglichkeit scheidet aus, nachdem die aus 4-Aminopyridin erhaltene Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ebenfalls beständig ist. Das gleichartige Verhalten der aus 2- und 4-Aminopyridin erhaltenen Verbindungen $C_8H_{10}N_2O_3$ wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß derartige Anilhydrate als Zwitterionen vorliegen können. Durch diese innere Salzbildung würde die Amidin-Mesomerie besser sein als in einem entsprechenden Anilhydrat des Brenztraubensäure-esters und die Neigung, durch Abspaltung von Wasser in die zur Kondensation befähigten Azomethine überzugehen, wäre herabgesetzt.

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure und ihres Methylesters mit 2-Aminopyridin

Im Zusammenhang mit den Umsetzungen der Brenztraubensäure und ihrer Ester mit 2-Aminopyridin interessierte auch das Verhalten der Phenylbrenztraubensäure gegenüber diesem Amin.

Wird 2-Aminopyridin in äthanolischer Lösung mit Phenylbrenztraubensäure zur Reaktion gebracht, so fällt in 92proz. Ausbeute eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ aus, die mit verd. Schwefelsäure wieder zu

Phenylbrenztraubensäure gespalten wird. Mit einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin reagiert sie zum 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Phenylbrenztraubensäure. Die Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ kann aufgrund der Summenformel und ihres Verhaltens ein Anilhydrat oder ein Salz sein.

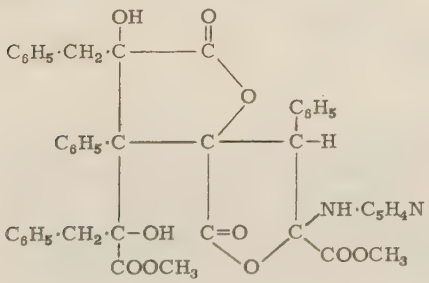
Um festzustellen, ob die Carbonyl-Gruppe des Esters der Phenylbrenztraubensäure mit 2-Aminopyridin ein Anil oder ein Anilhydrat gibt, wurde die Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ mit Diazomethan behandelt und außerdem wurde die Umsetzung von Phenylbrenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin untersucht (s. S. 9).

Bei der Behandlung der Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ mit Diazomethan konnte kein Derivat des Phenylbrenztraubensäure-esters isoliert werden; wie bei der Brenztraubensäure tritt Kondensation ein, sobald die Carboxyl-Gruppe verestert ist. Es wurde in 30proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ erhalten, die zwei Methoxyl-Gruppen enthält, und die entsprechend folgender Gleichung entstanden ist:

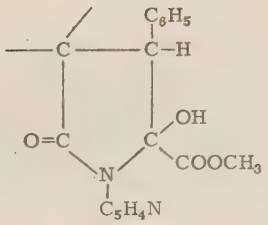
$$4\ C_6H_5CH_2COCOOCH_3 + C_5H_5N_2 \longrightarrow C_{43}H_{38}N_2O_{10} + 2\ CH_3OH$$

Die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ enthält aufgrund der Titration einen Lacton-Ring, der durch Lauge schon in der Kälte geöffnet wird, ohne daß aber ein fester Endpunkt festzustellen ist; in der Hitze werden genau zwei Äquivalente Lauge verbraucht.

Bei der Bildung der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ sind Bedingungen gegeben, die bei α-Ketosäuren zur Kondensation führen. Wenn vier Mol Phenylbrenztraubensäure Kondensation eingehen, so muß das entstehende Produkt - neben einer Carbonyl-Funktion - an den drei Kondensationsstellen je eine OH-Funktion enthalten. Wir diskutieren die mit der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ ausgeführten Reaktionen an den Konstitutionsformeln V bzw. VI.



V



VI

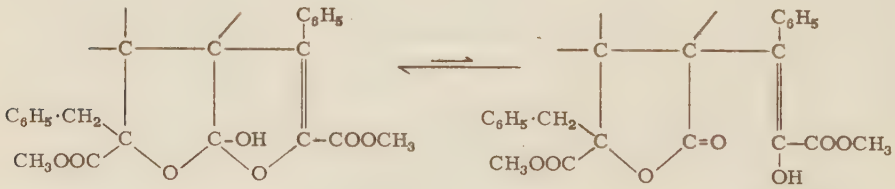
In diesen Formeln sind die Carboxyl-Gruppen, die zum Lacton reagiert haben, willkürlich gewählt. Allerdings darf die Carbonyl-Funktion nicht frei vorliegen, da die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon ergibt. - Das IR-Spektrum der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ erlaubt keine Unterscheidung zwischen V und VI.

Mit Formel V steht der Titrationsverlauf in Übereinstimmung: Lactone von Anilhydraten werden schon in der Kälte durch Lauge leicht geöffnet (F. MÜLLER (4)). Jedoch ist nicht zu erwarten, daß ein Hydroxy-Lactam-Ring der isomeren Verbindung VI bei der Titration Lauge verbraucht (vgl. L. SCHIENER (12)).

Löst man die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ in 2n Natronlauge und säuert an, so erhält man in guter Ausbeute eine Verbindung mit der Zusammensetzung $C_{38}H_{32}O_{10}$. (Es läßt sich allerdings noch nicht ausschließen, daß die Verbindung das halbe Molekulargewicht hat; Molekulargewichtsbestimmungen müssen noch ausgeführt werden.)

Beim Übergang der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ in die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ ist ein Mol 2-Aminopyridin abgespalten worden. Aufgrund dieses Befundes kann die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ nicht eine acylierte Anilhydrat-Lactam-Gruppe enthalten, wie es in der Konstitutionsformel VI angenommen ist. Derartige Gruppierungen werden durch Lauge zu Säureamiden gespalten (12).

Einige Eigenschaften der Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ lassen sich durch die Formeln VII beschreiben, die von Konstitutionsformel V abgeleitet sind.



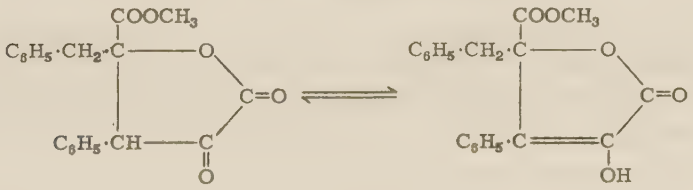
VII

Die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ reagiert mit Diazomethan. Das nur in sehr kleiner Menge zur Verfügung stehende Reaktionsprodukt war ölig und konnte nicht zur Analyse gereinigt werden. Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ eine schwache Enol-Reaktion. Allerdings gibt auch die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ eine schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die bei dieser Verbindung vielleicht

durch Ringöffnung zu erklären ist. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin reagiert die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ nicht (vgl. Reaktionen der Verbindung VIII und H. PIRZER (3)).

Die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ bedarf noch weiterer Untersuchungen. Aus ihren Eigenschaften läßt sich jedoch entnehmen, daß sich an den Kohlenstoffatomen, welche an der Kondensation beteiligt sind, OH-Gruppen befinden. Es ist also auch beim Phenylbrenztraubensäure-ester die C=O-Gruppe, die in Gegenwart von 2-Aminopyridin - ebenso wie beim Brenztraubensäure-ester - Kondensation eingeht. Aufgrund dieser Befunde kommt dem 2-Aminopyridin nur einekatalytische Wirkung zu.

Um festzustellen, ob die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ (V) auch aus Phenylbrenztraubensäuremethylester und 2-Aminopyridin erhalten werden kann, wurde dieser Ester mit dem Amin im Molverhältnis 4:1 zur Reaktion gebracht. Hierbei bildete sich in 53proz. Ausbeute eine Verbindung vom Schmelzpunkt 159° und der Zusammensetzung $C_{19}H_{16}O_5$, formal aus zwei Mol Phenylbrenztraubensäuremethylester unter Abspaltung von einem Mol Methanol entstanden. Eine Molekulargewichtsbestimmung wurde noch nicht ausgeführt. Die Verbindung vom Schmelzpunkt 159° hat das gleiche Atomverhältnis wie die auf Seite 8 besprochene Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ (VII, Schmp. 170°). Sie ist nicht identisch mit ihr, könnte jedoch ein Isomeres der Verbindung sein. Wenn man annimmt, daß die Verbindung vom Schmelzpunkt 159° die Zusammensetzung $C_{19}H_{16}O_5$ hat, so kann man die mit ihr ausgeführten Reaktionen an der Strukturformel VIII diskutieren.



VIII

Die Verbindung vom Schmelzpunkt 159° verbraucht schon in der Kälte ein Äquivalent Lauge. Sie gibt mit Eisen(III)-chlorid eine blaugrüne Enol-Reaktion, reagiert jedoch nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Bei der Umsetzung mit Diazomethan bildet sich eine Verbindung $C_{20}H_{18}O_5$ vom Zersetzungspunkt 85°,

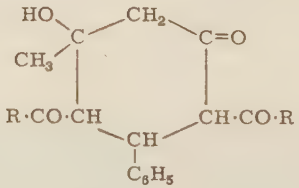
die keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr gibt. Das IR-Spektrum der nicht-methylierten Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ weist bei 3340 cm^{-1} eine OH-Bande auf, die in der methylierten Verbindung $C_{20}H_{18}O_5$ fehlt. Die erwähnten Befunde sprechen für eine enolische OH-Gruppe.

Wir haben die Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ nicht weiter untersucht. Uns interessierte nur, daß bei der Umsetzung von 2-Aminopyridin mit Phenylbrenztraubensäure-methylester eine Verbindung gebildet wird, die - im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Reaktionsprodukten aus α-Ketosäuren und ihren Estern mit primären aromatischen Aminen - keine Base enthält.

Umsetzungen von Acetessigsäure-Derivaten

Da 2-Aminopyridin sich in Umsetzungen mit α-Ketosäuren und deren Estern anders verhält als andere primäre aromatische Amine, wurde auch untersucht, ob 2-Aminopyridin die Kondensation von Benzaldehyd mit Acetessigester katalysiert.

In einem Versuch, Benzaldehyd mit Acetessigester in Anwesenheit kleiner Mengen von 2-Aminopyridin zu kondensieren, war auch nach monatelangem Stehen keine Reaktion zu beobachten. In Gegenwart von einem Äquivalent 2-Aminopyridin tritt, allerdings nur sehr langsam, Kondensation ein. Es wurde in 23proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{19}H_{24}O_6$ erhalten, die keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt. Sie hat die gleiche Zusammensetzung wie der von E. KNOEVENAGEL (13) dargestellte "Benzalbisacetessigester". P. RABE (14; 15) hat gezeigt, daß dieser Verbindung die Konstitutionsformel IXa zukommt. Er hat das bei der Darstellung anfallende Gemisch der Keto-Formen in Diastereoisomere zerlegt. Die mit 2-Aminopyridin erhaltene Verbindung $C_{19}H_{24}O_6$ hat den gleichen Schmelzpunkt wie die von P. Rabe als β_1- und β_2-Form bezeichneten Verbindungen.



IX

IXa : $R=OC_2H_5$

IXb : $R=NH\cdot C_5H_4N$

Die Kondensation von Aldehyden mit Acetessigester wird nach den Untersuchungen von E. Knoevenagel durch sehr geringe Mengen primärer und sekundärer Amine katalysiert. Auch genügend basische tertiäre Amine katalysieren die Kondensation (A. C. O. HANN u. A. LAPWORTH (16)). Allerdings sind diese sehr viel weniger und nur in größeren Mengen wirksam. Es ist anzunehmen, daß die primären und sekundären Amine vor der Kondensation zu Enamino-crotonsäureestern reagieren und daß die katalytische Wirkung der tertiären Amine eine reine Basenwirkung ist.

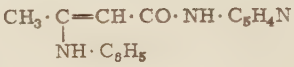
2-Aminopyridin verhält sich in den besprochenen Reaktionen wie ein tertiäres Amin. In einem Versuch, 2-Aminopyridin mit Acetessigester bei Raumtemperatur umzusetzen, war keine Abscheidung von Wasser, die die Bildung von Enaminocrotonsäure-ester angezeigt hätte, zu beobachten. Auch Säurekatalyse, die S. COFFEY et al. (17) bei der Herstellung von anderen Enamino-crotonsäure-Derivaten benutzt haben, führte nicht zum Erfolg.

S. N. CHITRICK (18) gelang es nicht, aus 2-Aminopyridin und Acetessigester das Azomethin des β-Ketosäure-esters darzustellen. Als er Acetessigester mit 2-Aminopyridin im Molverhältnis 2:1 mehrere Stunden auf 100° erhitzte, erhielt er Acetessigsäure-2-pyridylamid; Ausbeuten gibt er nicht an (zur Darstellung von Acetessigsäure-2-pyridylamid vgl. auch F. C. PALAZZO u. A. TAMBURINI (19); H. ANTAKI u. V. PETROW (20)). Unter den von S. N. Chitrick beschriebenen Bedingungen isolierten wir dieses Amid in Ausbeuten von 30-40%. Erhitzt man aber die Komponenten im Molverhältnis 1:1 nur 15-20 Minuten zum schwachen Sieden, so wird das Amid in nahezu 70proz. Ausbeute erhalten.

Acetessigsäure-2-pyridylamid geht mit Benzaldehyd Kondensation ein, ohne daß ein katalysierendes Amin zugesetzt werden muß. Beim Erhitzen der Komponenten bildet sich eine Verbindung der Summenformel $C_{25}H_{24}N_4O_4$, die durch Reaktion von einem Mol Benzaldehyd mit zwei Mol des Amids unter Wasserabspaltung gebildet worden ist. Die Verbindung gibt eine starke Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Entsprechend den Untersuchungen von P. Rabe (14:15) über "Benzalbisacetessigester" dürfte ihr die Struktur IXb zukommen.

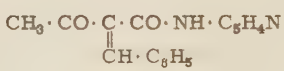
Im Acetessigsäure-2-pyridylamid läßt sich die C=O-Gruppe mit 2-Aminopyridin durch mehrstündiges Erhitzen auf 130° umsetzen. S. N. Chitrick (18) hat diese Reaktion beschrieben, ohne allerdings Ausbeuten anzugeben. Bei der Nacharbeitung erhielten wir die von ihm beschriebene Verbindung nur in 8proz. Ausbeute.

Mit Anilin dagegen reagiert die C=O-Gruppe des Acetessigsäure-2-pyridylamids schon bei Raumtemperatur in guter Ausbeute zu einer Verbindung $C_{15}H_{15}N_3O$. Nach Untersuchungen von K. von AUWERS (21; 22) sind die Anile des Acetessigesters fast vollständig enaminisiert, so daß der Verbindung $C_{15}H_{15}N_3O$ die Konstitution X eines β-Phenylamino-crotonsäure-2-pyridylamids zukommen muß.



X

Ähnlich wie Amino-crotonsäure-ester und seine N-substituierten Derivate geht auch β-Phenylamino-crotonsäure-2-pyridylamid mit Benzaldehyd sehr leicht Kondensation ein. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur wurde eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{16}H_{14}N_2O_2$ erhalten. Entsprechend dieser Summenformel dürfte die Verbindung Benzalacetessigsäure-2-pyridylamid (XI) sein:



XI

Mit Diazomethan geht Acetessigsäure-2-pyridylamid eine Reaktion ein, die wir nicht vorausgesehen hatten. Nimmt man diese Umsetzung in Gegenwart von wenig Methanol vor, so setzt lebhafte Stickstoffentwicklung ein und es läßt sich in fast 40proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ isolieren, die also um eine CH_2-Gruppe reicher ist als das Ausgangsmaterial. Die Verbindung gibt eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und reagiert mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Sie enthält keine Methoxyl-Gruppe, so daß wir zunächst vermuteten, es sei C-Methylierung eingetreten.

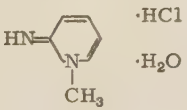
Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ bindet ein Mol Schwefelsäure. Zum Vergleich haben wir Homologe des Acetessigsäure-2-pyridylamids in 2.4-Dinitrophenylhydrazone übergeführt. Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Propionylessigsäure-2-pyridylamids enthält ebenfalls ein Mol Schwefelsäure. Dagegen wurde das entsprechende Derivat des C-Methyl-

acetessigsäure-2-pyridylamids nur als ein Produkt erhalten, das Schwefelsäure in einem nicht stöchiometrischen Verhältnis enthält; es verliert die Säure allmählich beim Umkristallisieren. Das aus der noch unbekannten Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ erhaltene 2.4-Dinitrophenylhydrazon erwies sich als nicht identisch mit einem der zum Vergleich dargestellten 2.4-Dinitrophenylhydrazone.

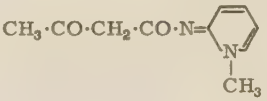
Nachdem gezeigt war, daß bei der Bildung der Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ auch keine C-Methylierung eingetreten ist, wurde eine N-Methyl-Bestimmung ausgeführt; diese ergab das Vorliegen einer N-Methyl-Gruppe.

Um festzustellen, an welchem Stickstoff des Acetessigsäure-2-pyridylamids sich die CH_3-Gruppe befindet, haben wir die Verbindung durch Säure gespalten. Diese Spaltung verläuft auffallend leicht; nach kurzem Erhitzen (15 Minuten) mit 2n Salzsäure war sie vollständig. Auch in der Kälte wird die Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ durch Säure leicht gespalten; nach zweitägigem Stehen und Einengen der sauren Lösung bei Raumtemperatur wurde nur noch wenig Ausgangsmaterial (16 % d. Th.) als 2.4-Dinitrophenylhydrazon zurückgewonnen.

Als stickstoffhaltiges Spaltprodukt wurde ein Chlorhydrat isoliert, dessen Summenformel $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ auf das Hydrat des 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrates (XII) stimmt und mit diesem identisch ist (s. unten). Somit ist die aus Acetessigsäure-2-pyridylamid mit Diazomethan erhaltene Verbindung $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) (XIII).



XII



XIII

Das Spaltprodukt $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ hat den gleichen Schmelzpunkt (108-109°) wie das von A.E. TSCHITSCHIBABIN (23) beschriebene 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat. Allerdings gibt A.E. Tschitschibabin an, daß sein Chlorhydrat, das er aus dem Jodmethylat des 2-Aminopyridins über die freie Base dargestellt hat, kein Kristallwasser enthält. Als analytischer Beleg ist jedoch nur eine Cl-Bestimmung angeführt; Trocknungsbedingungen sind nicht angegeben.

Wir haben nach der von A.E. Tschitschibabin beschriebenen Methode 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat dargestellt. Die Verbindung hatte den von ihm

angegebenen Schmelzpunkt und ergab, nach Trocknen bei Raumtemperatur im Hochvakuum, die Summenformel $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Im Gemisch mit der von uns dargestellten Verbindung $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ ergab sie keine Schmelzpunktsdepression. Trocknet man aber die Verbindung $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ bei etwa 75^0 im Hochvakuum, so verliert sie ein Mol Wasser. Die wasserfreie Verbindung zeigt den gleichen Schmelzpunkt wie die wasserhaltige.

Die IR-Spektren des wasserhaltigen Chlorhydrates des 1-Methyl-pyridonimin-(2) und des wasserfreien Jodhydrates dieser Base sind sehr ähnlich. - Die UV-Spektren des 1-Methyl-pyridonimin-(2) und des wasserhaltigen Chlorhydrates unterscheiden sich kaum in der Lage und Extinktion. Sie zeigen breite Banden mit Maxima bei $33 \cdot 10^3$ und $43 \cdot 10^3$ cm^{-1} bzw. bei $33.2 \cdot 10^3$ und $43 \cdot 10^3$ cm^{-1}. Das Jodhydrat von 1-Methyl-pyridonimin-(2) wurde durch Addition von Methyljodid an 2-Aminopyridin hergestellt und enthält kein Wasser. Auch wenn man das Jodhydrat mit verdünnter Jodwasserstoffsäure behandelt, wird die Verbindung wasserfrei erhalten. Das UV-Spektrum dieser Verbindung zeigt breite Banden, deren Maxima bei $33.2 \cdot 10^3$ und $45 \cdot 10^3$ cm^{-1} liegen. Ob der Unterschied in der Lage der Banden des wasserhaltigen Chlorhydrates und des Jodhydrates darauf hinweist, daß im Chlorhydrat das Wasser konstitutionsgebunden ist, können wir nicht entscheiden.

Ein Salz des 1-Methyl-pyridonimin-(2) läßt sich durch die Grenzformeln XIV beschreiben.

XIV

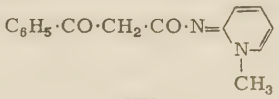
Eine derartige Verbindung hat einen besseren Chromophor als 1-Methyl-pyridonimin-(2) oder das Chlorhydrat, in dem ein Mol Wasser konstitutionsgebunden wäre.

Die Spaltung von 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) durch Säure haben wir verglichen mit der von Acetessigsäure-2-pyridylamid und Acetessigsäureanilid. Unter den gleichen Bedingungen wurde die nichtmethylierte Verbindung

in einer Ausbeute von 33% d. Th. zurückerhalten, das Anilid in einer Ausbeute von 58 % d. Th..

Es sei noch erwähnt, daß bei längerem Erhitzen von 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) mit Cyclohexylamin der 1-Methyl-pyridonimin-Rest durch Cyclohexylamin ersetzt wird.

Benzoylessigsäure-2-pyridylamid reagiert mit Diazomethan zu einer Verbindung der Summenformel $C_{15}H_{14}N_2O_2$. Diese sollte - wenn die Reaktion ebenso verlaufen war wie bei dem entsprechenden Acetessigsäure-Derivat - die Konstitution XV haben.

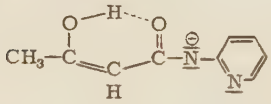


XV

Das Hydrojodid der Verbindung XV ist von O. SEIDE (24) durch Umsetzung von Benzoylessigsäure-2-pyridylamid mit Methyljodid erhalten worden. O. Seide hat die Konstitution dieses Jodmethylates durch saure Verseifung zu 1-Methyl-pyridonimin-(2), das er als Pikrat und Chloroplatinat identifizierte, bewiesen. Bei der Spaltung der mit Diazomethan dargestellten Verbindung $C_{15}H_{14}N_2O_2$ mit Salzsäure isolierten wir 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat und Acetophenon. Das nach O. Seide dargestellte Jodmethylat wurde außerdem durch Behandeln mit Lauge in die Verbindung XV übergeführt. Sie erwies sich als identisch mit der Verbindung $C_{15}H_{14}N_2O_2$, die bei Umsetzung von Benzoylessigsäure-2-pyridylamid mit Diazomethan erhalten worden war.

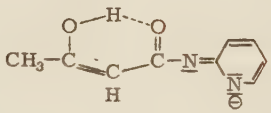
Die Voraussetzungen, unter denen Diazomethan ein acyliertes 2-Aminopyridin am Pyridin-Stickstoff methyliert, müssen an einem breiteren Versuchsmaterial geprüft werden. Wir haben nur N-Acetyl-2-aminopyridin mit Diazomethan behandelt. Dabei war keine Stickstoffentwicklung zu beobachten, das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückgewonnen. Auch wenn man die Reaktion von N-Acetyl-2-aminopyridin mit Diazomethan in Gegenwart von Acetessigester ausführt, bleibt N-Acetyl-2-aminopyridin unverändert; es kann sich somit auch nicht um eine säurekatalysierte Methylierung des Säureamids handeln. Acetessigsäure-2-pyridylamid reagiert wesentlich schneller mit Diazomethan als

Acetessigester oder Acetessigsäure-anilid. Man darf daraus entnehmen, daß das acylierte 2-Aminopyridin eine ziemlich acide Gruppe enthält. Das Anion läßt sich durch mehrere Grenzformeln beschreiben, von denen nur einige angegeben seien. In den Formeln XVIIa und b ist die Stabilisierung durch eine fortlaufende Konjugation gegeben. Bei der Bildung von 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) würde die Reaktion aus den Grenzformeln XVIb oder XVIIa erfolgen.

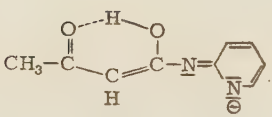


a

XVI

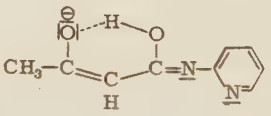


b



a

XVII



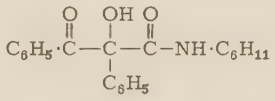
b

Anhang

Untersuchung der durch Spaltung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$

Nach H. PESENECKER (25) wird Diphenyltriketon durch Amine ziemlich leicht gespalten; die Natur der dabei erhaltenen Produkte ist abhängig von der verwendeten Base. Versetzt man Diphenyltriketon mit Piperidin, so erhitzt sich das Reaktionsgemisch auf etwa 95°. Als Reaktionsprodukt isolierte H. Pesenecker in sehr guter Ausbeute O-Benzoyl-mandelsäure-piperidinamid. Bei der Umsetzung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin unter den gleichen Bedingungen erhielt er neben Cyclohexylammonium-benzoat (35 % d. Th.) in etwa 20proz. Ausbeute eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{21}H_{23}NO_3$. Als wir diese Reaktion in Äther ausführten, trat unter leichter Erwärmung ebenfalls Spaltung ein. Es konnte als Spaltprodukt aber nur Cyclohexylammonium-benzoat (35% d. Th.) isoliert werden.

H. Pesenecker hat angenommen, daß die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ C-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid (XVIII) sei.



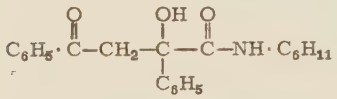
XVIII

Die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ gibt die nach dieser Strukturformel zu erwartenden Carbonyl-Reaktionen; sie bildet ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon und ein Oxim. Außerdem konnte H. Pesenecker das β-Ketosäure-Derivat $C_{21}H_{23}NO_3$ durch Behandeln mit Lauge in Benzoesäure und Mandelsäure-cyclohexylamid spalten. Allerdings gelang es ihm nicht, die in der Strukturformel XVIII angenommene OH-Gruppe durch Benzoylierung festzulegen.

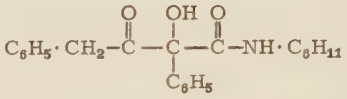
Als wir versuchten, die OH-Gruppe mit Acetylchlorid in Pyridin umzusetzen, wurde ebenfalls das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Dagegen ließ sich das Vorliegen der nach Strukturformel XVIII geforderten OH-Gruppe durch eine

Zerewitinoff-Bestimmung nachweisen; die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ enthält zwei aktive Wasserstoffatome.

Die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ reagiert mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol in guter Ausbeute zu einer Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$, die keine O-Methyl- und keine N-Methyl-Gruppe enthält. In der - allerdings nur einmal ausgeführten - Zerewitinoff-Bestimmung wurden drei aktive Wasserstoffatome gefunden. Die um eine CH_2-Gruppe reichere Verbindung bildet ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Zusammensetzung $C_{28}H_{29}N_5O_6$; sie gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Aufgrund dieser Reaktionen könnte die Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ die Konstitutionen XIX oder XX haben.



XIX



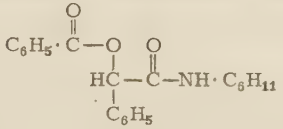
XX

Aus dem Vergleich der IR-Spektren der Verbindungen $C_{21}H_{23}NO_3$ und $C_{22}H_{25}NO_3$ läßt sich unter Vorbehalt ein Anhaltspunkt für die Konstitution der Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ entnehmen. Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ liegt die Säureamid-Bande I bei 1645 K. Die Keton-Bande findet sich bei 1670-1680 K, also in einem Bereich, in dem Aryl-Keton-Banden (1680-1700 K) auftreten. Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ findet sich eine breite starke Bande bei 1660 K; zwischen 1660 und 2700 K ist das Spektrum bandenfrei. Wenn die Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ ein Keton ist, so müßte in der bei 1660 K gefundenen Bande - neben der Säureamid-Bande I - auch die C=O-Bande liegen. Da aber die C=O-Bande für offenkettige gesättigte Ketone im Bereich größerer Wellenzahlen (1705-1725 K) liegt, so dürfte der Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ nicht die Struktur XX zukommen.

Eine weitere Möglichkeit wäre, daß die Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ ein Epoxyd ist, welches in saurer Lösung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin reagiert. Für diese Annahme läßt sich aus den IR-Spektren kein sicherer Anhaltspunkt gewinnen. Es finden sich zwar bei 1250 und 895 K schwache Banden, die man Epoxyden zuordnen könnte. Jedoch weist auch die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ bei 895 K eine Bande auf. Im Bereich von 700 bis 1525 K sind die IR-Spektren der Verbindungen $C_{21}H_{23}NO_3$ und $C_{22}H_{25}NO_3$ sehr bandenreich; eine eindeutige Bandenzuordnung ist nicht möglich.

Wenn der Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ die Konstitution XIX zukommt, so wäre sie durch Wanderung des durch Mesomerie stabilisierten Mandelsäure-cyclohexylamid-Restes gebildet worden, eine Umlagerung, die auch beim Übergang von C-Benzoyl- in O-Benzoylmandelsäure-cyclohexylamid stattfindet.

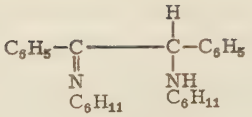
H. PESENECKER (25) hat für die Bildung der Umlagerungsprodukte des Diphenyltriketons mit Piperidin bzw. Cyclohexylamin Mechanismen gegeben, die den Unterschied der Wirkung von sekundärem und primärem Amin erklären. Es interessierte uns festzustellen, ob diese Reaktionswege zutreffen, oder ob etwa die C-Benzoyl-Verbindung sekundär in die O-Benzoyl-Verbindung übergeht. Wir fanden, daß die von H. Pesenecker erhaltene Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ (XVIII) beim Erhitzen in O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid (XXI) übergeht.



XXI

Jedoch erfolgt diese Umlagerung erst bei mehrminütigem Erhitzen auf 180-200°, also bei einer Temperatur, die weit höher liegt als die bei der Darstellung erreichte von 105°. In einem Versuch, die Umlagerung von C-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid bei 140° durch Piperidin zu katalysieren, wurde nur Mandelsäure-cyclohexylamid (30% d. Th.) isoliert.

Als wir die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ (XVIII) mit Cyclohexylamin erhitzten, wurden nach mehrstündigem Sieden vier Spaltprodukte erhalten. Diese können paarweise einander zugeordnet werden. In einer Ausbeute von 13.5% d. Th. war N.N'-Dicyclohexyl-harnstoff (XXIII) gebildet worden. In gleicher Ausbeute wurde eine Verbindung isoliert, die nicht genügend rein erhalten wurde und mit der wir uns nicht eingehend befaßt haben. Die Analyse dieses Spaltproduktes stimmt nur sehr ungenau auf die Zusammensetzung $C_{26}H_{34}N_2$ oder $C_{26}H_{32}N_2$, also auf die Summenformel eines Benzoin-Derivates (XXII) oder des entsprechenden Benzil-Derivates. Da das IR-Spektrum der Verbindung eine NH-Bande aufweist, so dürfte das Spaltprodukt ein, allerdings nicht reines, Benzoin-Derivat sein.



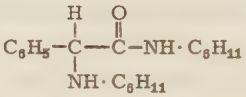
XXII

XXIII

Die Spaltprodukte XXII und XXIII sind gebildet worden durch Angriff der Base Cyclohexylamin am Säureamid-Carbonyl.

Wir haben versucht, aus Benzil und Cyclohexylamin das Diazomethin-Derivat darzustellen. Derartige Derivate haben C. D. HURD u. C. M. BUESS (26) bei der Umsetzung von Benzil mit Benzylamin erhalten. Als wir Benzil mit Cyclohexylamin unter den von den Autoren angegebenen Bedingungen erhitzten, wurde eine Verbindung $C_{20}H_{21}NO$ erhalten, in der also nur eine C=O-Gruppe zum Azomethin reagiert hat.

Die beiden weiteren beim Erhitzen der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ mit Cyclohexylamin gebildeten und sich entsprechenden Spaltstücke waren Benzoesäure-cyclohexylamid (45% d. Th.) und eine basische Verbindung $C_{20}H_{30}N_2O$, die als Chlorhydrat isoliert wurde. Diese hat die Zusammensetzung und die Eigenschaften von Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid (XXIV).



XXIV

Wir haben das noch nicht beschriebene Aminosäureamid XXIV aus Phenylchloressigsäure-chlorid und Cyclohexylamin dargestellt. Das auf diesem Weg synthetisierte Produkt war identisch mit der durch Spaltung der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ erhaltenen basischen Verbindung $C_{20}H_{30}N_2O$.

Die Spaltprodukte Benzoesäure-cyclohexylamid und Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid (XXIV) sind in der erwähnten Reaktion durch Angriff der Base Cyclohexylamin an der Carbonyl-Gruppe des C-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid gebildet worden. Allerdings war nicht die Entstehung eines Aminosäure-Derivates XXIV zu erwarten, sondern Mandelsäure-cyclohexylamid. Sekundär kann das Aminosäure-Derivat nicht aus Mandelsäureamid oder O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid entstanden sein. Wir müssen entweder anneh-

men, daß vor der Spaltung der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ (XVIII) die OH-Gruppe gegen den Basen-Rest ausgetauscht wird. Möglich wäre auch, daß eine bei der Spaltung gebildete Zwischenstufe mit Cyclohexylamin zu Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid (XXIV) reagiert.

Die Synthese der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$, welche ihre Konstitution endgültig beweisen würde, steht noch aus. Jedoch sprechen die mit dieser Verbindung durchgeführten Reaktionen für die von H. Pesenecker angenommene Konstitution XVIII.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Reaktionen von Brenztraubensäure-estern mit Aminopyridinen

1.1. Umsetzung von Brenztraubensäuremethyl- und -äthylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$

Eine Lösung von 20.70 g 2-Aminopyridin (220 mMol) in 300 ccm Äther wurde bei Eiskühlung unter Rühren innerhalb einer halben Stunde zur Lösung von 22.45 g Brenztraubensäuremethylester (220 mMol) in 300 ccm Äther getropft. Die filtrierte ätherische Lösung blieb zur langsamen Verdunstung des Lösungsmittels in einem offenen Erlenmeyerkolben stehen. Aus dem über Nacht ausgeschiedenen orangerot gefärbten Öl bildeten sich nach etwa zehn Tagen grobkörnige, farblose Kristalle. Nach drei Wochen vermehrte sich das Kristallisat nicht mehr. Das inzwischen rotbraun gewordene, von Kristallen durchsetzte Öl wurde mit 30 ccm Methanol angerührt. Hierbei gingen die gefärbten Schmieren in Lösung; die farblosen Kristalle blieben ungelöst zurück. Nach Waschen mit Methanol wurden 5.01 g einer kristallisierten Substanz erhalten, deren Rohschmelzpunkt bei 165° lag. Aus dem Waschmethanol ließen sich weitere 800 mg der Verbindung durch Ausfällen mit Wasser erhalten. (Gesamtausbeute, berechnet auf eingesetzten Ester: 12.5% d.Th., berechnet auf 2-Aminopyridin: 19% d.Th.)

Zur Reinigung wurde die Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Die dabei erhaltenen farblosen, rautenförmigen Kristalle zeigten einen Zers.P. von 167° +).

Die Verbindung ist in Wasser, Methanol und Äthanol nur in der Hitze löslich; in Äther, Essigester und Aceton ist sie schwer löslich.

3.513 mg Subst., 7.660 mg CO_2, 1.710 mg H_2O
3.145 mg Subst., 0.565 ccm N_2 bei 22° u. 713 Torr

$C_{21}H_{22}N_6O_4$ (422.4)

Ber.	C 59.70	H 5.25	N 19.90
Gef.	C 59.50	H 5.45	N 19.50

+) Die Schmelzpunkte der reinen Substanzen wurden im Mikro-Schmelzpunktsapparat von Kofler bestimmt. Die in der Arbeit angeführten Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Bei der Methoxyl-Bestimmung wurde keine -OCH_3-Gruppe gefunden.

Titration:

108.4 mg Subst., 2.49 ccm 0.1n Natronlauge bei 25° (Phenolphth.)
77.9 mg Subst., 1.83 ccm 0.1n Natronlauge bei 25° (Phenolphth.)

Äquiv.-Gew. für 1 -COOH: Ber. 422.4
Gef. 435.0 bzw. 425.7

Erhitzt man eine Probe nach Zugabe von weiteren 3.50 cm 0.1n Natronlauge zum Sieden, so werden bei der Rücktitration 3.36 ccm 0.1n Salzsäure verbraucht.

Entsprechend dem Analysenergebnis wurde die Umsetzung von Brenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin - unter den gleichen Bedingungen wie oben - im Molverhältnis 2:3 vorgenommen und ebenso aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug 7.00 g (17% d.Th., berechnet auf eingesetzten Ester).

Bei der Umsetzung von Brenztraubensäureäthylester mit 2-Aminopyridin im Molverhältnis 1:1 unter den oben angegebenen Bedingungen begann die Kristallisation nach zwei Tagen. Bei der Aufarbeitung nach drei Wochen wurde ebenfalls die Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ erhalten (Rohschmelzpunkt 166°; Ausbeute: 16% d.Th., berechnet auf Brenztraubensäureäthylester).

1.2. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ in die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$

1.00 g der gereinigten Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ (2.37 mMol) wurde mit so viel verd. Schwefelsäure versetzt, daß sie sich auflöste. Beim Umrühren schied sich sofort wieder eine farblose Substanz aus, die abgesaugt und mit Wasser, Essigester und schließlich Äthanol gut ausgewaschen wurde.
Ausbeute: 550 mg (67% d.Th.). Zers.P. 158° (Analyse A).

Die Verbindung löst sich beim Erhitzen in Wasser, Methanol und Äthanol zunächst auf. Nach kurzer Zeit fällt wieder ein kristallines Produkt aus. Eine wäßrige Lösung der Verbindung vom Zers.P. 158° wurde 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die ausfallende Substanz zeigte einen Zers.P. von 164° (Analyse B); im Gemisch mit der nicht umkristallisierten Verbindung zersetzte sie sich bei 159°. Die IR-Spektren der Produkte A und B unterscheiden sich geringfügig voneinander.

Die Analyse der beiden Substanzen A und B ergab fast die selben Werte.

A. 3.330 mg Subst., 6.780 mg CO_2, 1.560 mg H_2O
3.407 mg Subst., 0.496 ccm N_2 bei 25° u. 723 Torr
B. 3.380 mg Subst., 6.840 mg CO_2, 1.600 mg H_2O
3.877 mg Subst., 0.571 ccm N_2 bei 25° u. 723 Torr

$C_{16}H_{18}N_4O_5$ (346.3)

Ber.	C 55.49	H 5.24	N 16.18
Gef. A	C 55.56	H 5.24	N 15.86
B	55.22	5.30	16.05

Die Verbindung ist schwer löslich in Äther, Aceton und Chloroform und etwas leichter löslich in heißem Essigester. Sie löst sich in verd. Natronlauge.

1.3. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ und der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ in den Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$

3.00 g der Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$ (7.1 mMol) wurden fein gepulvert und in 10 ccm Methanol aufgeschlämmt. Bei Zugabe von ätherischer Diazomethan-Lösung lösten sich die Kristalle unter starker Gasentwicklung. Bevor sich die gesamte Substanz gelöst hatte, begann die Abscheidung des Reaktionsproduktes. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurden die abgeschiedenen Kristalle mit Äthanol gewaschen. Der Rohschmelzpunkt lag bei 181-182° (Zers.P.); die Ausbeute betrug 1.92 g (79% d. Th.). Der mehrmals aus Äthanol umkristallisierte Ester zersetzt sich bei 185°. Er löst sich in verd. Schwefelsäure und wird bei Zugabe einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat wieder ausgefällt.

In Äthanol, Essigester, Chloroform und Aceton ist der Ester in der Kälte mäßig, in der Hitze leicht löslich; in Wasser und Äther ist er schwer löslich.

3.610 mg Subst., 7.905 mg CO_2, 1.800 mg H_2O
3.170 mg Subst., 0.464 ccm N_2 bei 23° u. 720 Torr

$C_{17}H_{18}N_4O_4$ (342.3)

Ber.	C 59.64	H 5.30	N 16.37
Gef.	C 59.76	H 5.58	N 15.99

Methoxyl-Bestimmung:

4.190 mg Subst., 3.70 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 1 $-OCH_3$: Ber.: 9.07
Gef.: 9.14

Beim Versuch, die Verbindung zu titrieren, ergab sich kein Verbrauch an 0.1n Natronlauge.

Der Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ vom Zers.P. 185° wird auch erhalten, wenn man die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ - unter den gleichen Bedingungen wie das Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ - mit Diazomethan behandelt. Ausbeute: 86% d. Th.

1.4. Überführung des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$, der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ und des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$ in das 2.4-Dinitrophenylhydrazon $C_{17}H_{16}N_6O_8$

Zu einer Aufschlämmung von 300 mg des Salzes $C_{21}H_{22}N_6O_4$ (0.71 mMol) in 8 ccm Äthanol wurden 5 ccm (etwa 0.66 mMol) einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin in Äthanol +) gegeben. Da in einem Vorversuch ermittelt worden war, daß das entstehende 2.4-Dinitrophenylhydrazon erst bei größerer Verdünnung mit Wasser ausfällt, wurde bei dieser Umsetzung mit einem Unterschuß an Reagens gearbeitet. Nachdem die Reaktionslösung einen Tag gestanden war, wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt. Am zweiten Tag setzte die Abscheidung eines gelben Niederschlags ein. Nach insgesamt vier Tagen hatten sich 160 mg des 2.4-Dinitrophenylhydrazons gebildet. (Ausbeute 52% d. Th., berechnet auf die eingesetzte Verbindung $C_{21}H_{22}N_6O_4$).

Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. In verdünnter Natronlauge löst es sich unter Braunfärbung.

Zur Analyse wurde die Substanz in viel Äthanol, dem 5% Essigester zugesetzt waren, gelöst und heiß filtriert. Bei Zugabe von Wasser schied sich eine geringe Menge des 2.4-Dinitrophenylhydrazons ab. Die Verbindung zersetzt sich bei 216°.

+) Die im folgenden beschriebenen 2.4-Dinitrophenylhydrazone wurden mit der nach Shriner-Fuson (27) bereiteten Reagens-Lösung hergestellt.

3.458 mg Subst., 6.013 mg CO_2, 1.200 mg H_2O
2.986 mg Subst., 0.518 ccm N_2 bei 22° u. 718 Torr

$C_{17}H_{16}N_6O_8$ (432.3)

Ber.	C 47.22	H 3.73	N 19.44
Gef.	C 47.45	H 3.88	N 18.96

Die Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ und der Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ wurden unter den gleichen Bedingungen wie das Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt. Das aus dem Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ gebildete 2.4-Dinitrophenylhydrazon wurde jedoch schon nach etwa 20 Stdn. durch Zugabe von Wasser ausgefällt. Die erhaltenen 2.4-Dinitrophenylhydrazone hatten den gleichen Zersetzungspunkt wie das aus dem Salz $C_{21}H_{22}N_6O_4$ erhaltene 2.4-Dinitrophenylhydrazon $C_{17}H_{16}N_6O_8$; Gemische der 2.4-Dinitrophenylhydrazone zeigten keine Depression des Zersetzungspunktes. Die Ausbeute betrug bei der Säure 57% d.Th., beim Ester 65% d.Th., berechnet auf die Unterschußkomponente.

Um festzustellen, ob der Ester $C_{17}H_{18}N_4O_4$ leichter verseift wird als die Ester-Gruppe in einem Pyrrolidon-Derivat II (3), wurde folgender Versuch ausgeführt:

513 mg des Esters $C_{17}H_{18}N_4O_4$ (1.5 mMol) wurden in 2.6 ccm eines Gemisches von Eisessig und verd. Salzsäure (3:7) 15 Min. zum Sieden erhitzt (Ölbadtemp. 120-130°). Aus der im Vakuum eingeengten Lösung wurde ein wasserlösliches Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Daher wurden in einem zweiten, wie oben ausgeführten Versuch, die Reaktionsprodukte als 2.4-Dinitrophenylhydrazone isoliert:

Die eisessig-salzsaure Lösung wurde innerhalb von 5 Min. im Vakuum weitgehend eingeengt und anschließend mit einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Nach Zugabe von 5 ccm Äthanol und 7.5 ccm 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (etwa 1 mMol) wurden in einem Zeitraum von 3 Stdn. 40 ccm Wasser zugefügt, wobei allmählich 150 mg eines gelben 2.4-Dinitrophenylhydrazons vom Rohschmelzpunkt 120° ausfielen.

Das Produkt war in Lauge löslich. Nach Auskochen mit Äthanol, dem 5% Essigester zugesetzt waren, blieben 80 mg schwerlösliches 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Zers.P. 214° zurück; der Mischschmelzpunkt mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon $C_{17}H_{16}N_6O_8$ der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ zeigte keine Depression.

Aus den Mutterlaugen fielen allmählich weitere 160 mg 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Säure $C_{16}H_{18}N_4O_5$ aus; Zers.P.: 207°, nach Auskochen mit Äthanol-Essigester: 214°. Die Gesamtausbeute von 240 mg an isoliertem 2.4-Dinitrophenylhydrazon $C_{17}H_{16}N_6O_8$ entspricht 56% d.Th., berechnet auf die Reagens-Lösung.

1.5. Methylester des 2.4-Dinitrophenylhydrazons $C_{17}H_{16}N_6O_8$

250 mg des gelben 2.4-Dinitrophenylhydrazons der Summenformel $C_{17}H_{16}N_6O_8$ (0.57 mMol) wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Bei Zugabe von 0.5 ccm Methanol setzte Stickstoffentwicklung ein. Schon während der Reaktion begann die Abscheidung des Esters. Ausbeute: 190 mg (74% d.Th.). Der gelbbraune Ester zersetzt sich nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 174°.

3.297 mg Subst., 5.893 mg CO_2, 1.230 mg H_2O
4.370 mg Subst., 0.732 ccm N_2 bei 22° u. 722 Torr

$C_{18}H_{18}N_6O_8$ (446.4)

Ber.	C 48.43	H 4.07	N 18.83
Gef.	C 48.78	H 4.17	N 18.42

Methoxyl-Bestimmung:

4.357 mg Subst., 2.76 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 1 $-OCH_3$: Ber.: 6.96
Gef.: 6.55

2. Umsetzungen von Brenztraubensäure mit Aminopyridinen

2.1. Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin

H.HAMMEL (6) hatte durch Umsetzen von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin im Molverhältnis 1:1 in Äther eine Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ erhalten. Diese Verbindung läßt sich auch durch Umsetzung der Komponenten in Wasser gewinnen. Aus der eingeengten Lösung kristallisierten 72% d.Th. der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ aus.

Die Verbindung ist so beständig, daß sie nach längerem Stehen (etwa 6 Wochen) der äthanolischen Lösung bei Raumtemperatur unverändert zurückgewonnen wird.

Zur Lösung von 3.64 g der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ (20 mMol) in 80 ccm Wasser wurde eine Lösung von 1.88 g 2-Aminopyridin (20 mMol) in 10 ccm Wasser gegeben. Nach Einengen im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure hinterblieb nach drei Wochen ein braunes Produkt, das beim Durchkneten mit abs. Äther pulvrig wurde. Umkristallisieren der Substanz aus Äthanol ergab 1.252 g (34% d. Th.) der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$, die durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Nach Einengen der Mutterlaugen verblieben schmierige Produkte, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

2.2. Reaktion von Brenztraubensäure mit 4-Aminopyridin

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1.12 g Brenztraubensäure (12.7 mMol) in 15 ccm abs. Äthanol wurde innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 1.20 g 4-Aminopyridin (12.7 mMol) in 15 ccm abs. Äthanol getropft. (Die Reaktion wurde in Äthanol ausgeführt, da 4-Aminopyridin in Äther schwer löslich ist.) Nach Einengen im Vakuumexsikkator wurden 1.80 g (78% d. Th.) farbloser, rechteckiger Kristalle vom Rohschmelzpunkt 125° erhalten. Der Schmelzpunkt lag nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 127.5-128.5° (leichte Zersetzung). Aus den eingeengten Mutterlaugen wurden nur schmierige Produkte erhalten.

Die Verbindung ist in Wasser und Methanol leicht, in Äthanol mäßig löslich. In Äther, Chloroform, Essigester, Benzol und Petroläther löst sie sich auch in der Hitze kaum.

3.345 mg Subst., 6.460 mg CO_2, 1.650 mg H_2O
3.561 mg Subst., 0.499 ccm N_2 bei 24° u. 715 Torr

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182.2)

Ber.	C 52.74	H 5.53	N 15.38
Gef.	C 52.70	H 5.52	N 15.15

Die Verbindung ist ebenso beständig wie die aus 2-Aminopyridin erhaltene Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$.

Die Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ vom Schmp. 127.5-128.5° ergibt in schwefelsaurer Lösung das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure.

2.3. Reaktion von Brenztraubensäure mit 3-Aminopyridin

Eine Lösung von 1.20 g 3-Aminopyridin (12.7 mMol) in 20 ccm abs. Äther wurde unter Rühren bei Eiskühlung zu einer Lösung von 1.32 g Brenztraubensäure (15 mMol) in 20 ccm Äther innerhalb von etwa 15 Min. getropft. Das teils trockene und farblose, teils etwas schmierige und gelbgefärbte Reaktionsprodukt fiel dabei sogleich aus und wurde mit abs. Äther gewaschen. Ausbeute: 2.20 g (95% d. Th., berechnet auf 3-Aminopyridin). Zers. P. 91°. Der Zersetzungspunkt der aus Äthanol-Äther umgefällten und anschließend aus Essigester umkristallisierten Verbindung war unverändert 91°.

Die hygroskopische Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol und in Äther, Chloroform, Petroläther und Benzol kaum löslich. Aus Essigester oder Aceton läßt sie sich umkristallisieren, jedoch unter teilweiser Zersetzung. Bei Raumtemperatur zersetzt sich die Substanz in wenigen Wochen.

3.426 mg Subst., 6.662 mg CO_2, 1.810 mg H_2O
3.099 mg Subst., 0.421 ccm N_2 bei 25° u. 715 Torr

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182.2)

Ber.	C 52.75	H 5.53	N 15.38
Gef.	C 53.06	H 5.91	N 14.64

Die Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ergibt mit einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure.

3. Reaktion von Phenylglyoxylsäuremethylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{13}H_{12}N_2O_3$

Eine Lösung von 1.64 g Phenylglyoxylsäuremethylester (10 mMol) in 10 ccm abs. Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren zu einer Lösung von 0.941 g 2-Aminopyridin (10 mMol) in 10 ccm abs. Äther innerhalb von 3-4 Min. getropft. Aus der klaren, zunächst verschlossen gehaltenen Lösung, hatte sich nach einer Woche nur eine sehr geringe Menge Kristalle abgeschieden. Dann ließ man den Äther langsam abdunsten, wobei sich allmählich ein Kristallbrei bildete, der nach mehreren Wochen mit Essigester verrieben wurde. Die Verbindung kristallisiert in langen, hellgelben Spießen. Der Schmelzpunkt liegt nach Umkristallisieren aus Benzol bei 102°. Die Ausbeute betrug 1.32 g (53% d. Th.).

In Wasser, Methanol, Äthanol und Chloroform ist die Verbindung leicht, in Äther und Petroläther schwer löslich. Essigester und Benzol eignen sich zum Umkristallisieren.

3.384 mg Subst., 7.953 mg CO_2, 1.540 mg H_2O
3.951 mg Subst., 0.408 ccm N_2 bei 25° u. 718 Torr

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244.2)

Ber.	C 63.93	H 4.96	N 11.47
Gef.	C 64.13	H 5.09	N 11.18

Die Verbindung $C_{13}H_{12}N_2O_3$ ergibt das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Phenylglyoxylsäure vom Zers. P. 195-196°.

Die Verbindung $C_{13}H_{12}N_2O_3$ ist identisch mit dem Reaktionsprodukt aus Phenylglyoxylsäure und 2-Aminopyridin. Dieses wurde erhalten durch Umsetzung der Komponenten im Molverhältnis 1:1 in Äther und fiel aus der Lösung sofort rein an. Schmp. 102°; Ausbeute: 2.29 g (79% d. Th.). Durch Mischschmelzpunkt, Analyse und IR-Spektrum wurde bewiesen, daß die aus Phenylglyoxylsäure und ihrem Methylester erhaltenen Produkte identisch sind.

Läßt man eine ätherische Lösung von Diazomethan auf eine methanolische Lösung der Verbindung $C_{13}H_{12}N_2O_3$ einwirken, so wird nur ein öliges Produkt erhalten. Dieses ergibt mit einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}N_4O_6$ vom Zers. P. 169°, das durch Analyse und Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe als das des Phenylglyoxylsäuremethylesters identifiziert wurde.

4. Reaktion von Phenylbrenztraubensäure und ihres Methylesters mit 2-Aminopyridin

4.1. Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$

Zu einer Lösung von 5.23 g Phenylbrenztraubensäure (31.9 mMol) in 40 ccm 95proz. Äthanol wurde bei Eiskühlung unter Rühren eine Lösung von 3.00 g 2-Aminopyridin (31.9 mMol) in 40 ccm 95proz. Äthanol in einem Zeitraum von

15 Min. getropft. Nach Zugabe von 4-5 ccm 2-Aminopyridin-Lösung begann eine Abscheidung farbloser, glänzender Schuppen. Die Ausbeute betrug nach Waschen mit Äthanol 7.60 g (92% d.Th.). Aus Äthanol umkristallisiert zersetzt sich die Verbindung bei 125°, wobei sie sich ab etwa 115° hellrot verfärbt.

In Wasser, Methanol, Äthanol und Essigester ist die Verbindung nur in der Hitze leicht löslich, in Äther ist sie schwer löslich.

3.417 mg Subst., 8.180 mg CO_2, 1.165 mg H_2O
4.147 mg Subst., 0.412 ccm N_2 bei 25° u. 720 Torr

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.3)

Ber.	C 65.11	H 5.47	N 10.85
Gef.	C 65.33	H 5.40	N 10.78

Mit verd. Schwefelsäure ergibt die Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ die in verd. Säuren schwer lösliche Phenylbrenztraubensäure. Sie bildet das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Phenylbrenztraubensäure.

4.2. Kondensation der Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ zur Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$

Zu 3.00 g der in 6 ccm Methanol aufgeschlämmten Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (11.6 mMol) wurde eine ätherische Diazomethan-Lösung getropft, bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur auf ein Volumen von etwa 15 ccm eingeengt. Nach einem Tag schieden sich aus dem verbleibenden gelben Öl allmählich Kristalle ab, die nach 3-4 Tagen zu büschelförmig angeordneten, dicken Spießen gewachsen waren. Als nach 14 Tagen das orangerote Öl mit Methanol weggelöst wurde, betrug die Ausbeute an Kristallen 660 mg (30% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol zersetzt sich die Verbindung bei 165°. Unter dem Mikroskop erscheint die Verbindung teils trapezförmig, teils in regelmäßigen und verzerrten Rechtecken.

Die Substanz löst sich in verd. Natronlauge, wobei sie verändert wird. In Essigester und Aceton ist sie in der Kälte, in Methanol, Äthanol und Chloroform nur in der Hitze löslich. In Wasser und Äther ist sie schwer löslich.

Läßt man eine Suspension der Substanz in verd. Schwefelsäure 5 Min. stehen, so wird sie unverändert zurückgewonnen. Die Verbindung reagiert nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin.

3.776 mg Subst., 9.630 mg CO_2, 1.880 mg H_2O
4.471 mg Subst., 0.153 ccm N_2 bei 23° u. 725 Torr

$C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ (742.7)

Ber.	C 69.54	H 5.16	N 3.78
Gef.	C 69.60	H 5.57	N 3.76

Methoxyl-Bestimmung:

5.133 mg Subst., 3.97 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 2 $-OCH_3$: Ber.: 8.37
Gef.: 8.00

Titration:

43.4 mg Subst., 1.15 ccm 0.1n Natronlauge bei 78° (Phenolphth.)
48.0 mg Subst., 1.30 ccm 0.1n Natronlauge bei 78° (Phenolphth.)

Äquiv.-Gew. für 2 Lacton-Gruppen: Ber.: 371
Gef.: 377 bzw. 369

Bei einer Titration mit Lauge bei Raumtemperatur ist kein scharfer Endpunkt zu erkennen.

In einzelnen Ansätzen fiel bei der Umsetzung der Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ mit Diazomethan - nachdem die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ abgetrennt worden war - in sehr geringer Menge (45 mg) ein Nebenprodukt an. Dieses wurde bei längerem Stehen des nichtkristallisierenden in Methanol aufgenommenen Öls erhalten. Die Verbindung zersetzt sich ab 260° und zeigt im Gemisch mit der als Nebenprodukt bei der Umsetzung von Phenylbrenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin gebildeten Substanz vom Zers. P. 263-265° keine Depression (s. S. 34).

4.3. Überführung der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ in die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$

120 mg der Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ (0.16 mMol) wurden in 1.2 ccm 2n Natronlauge gelöst und diese Lösung mit Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Es bildete sich ein voluminöser farbloser Niederschlag. Nach Zusatz von 4 ccm abs. Äthanol wurde von anorganischen Salzen abfiltriert. Beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit 4 ccm Wasser schieden sich 100 mg (95% d. Th.) leicht verfilzter feiner Nadeln vom Zers. P. 176° ab.

Die Verbindung löst sich in verd. Natronlauge. Sie ist löslich in Methanol, Äthanol, Essigester und Aceton, schwer löslich in verd. Säuren, Wasser, Chloroform, Benzol und Äther.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser schmolz die Substanz bei 170°.

3.000 mg Subst., 7.760 mg CO_2, 1.280 mg H_2O

$C_{38}H_{32}O_{10}$ (648.6) bzw. $C_{19}H_{16}O_5$ (324.3)

Ber. C 70.36 H 4.97
Gef. C 70.59 H 4.77

Aufgrund einer Analyse enthält die Verbindung keinen Stickstoff.

Die erhaltene Verbindung reagiert unter Zusatz von etwas Methanol heftig mit Diazomethan, wobei sich ein nicht kristallisierendes farbloses Öl bildet.

Löst man die Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ in 2n Natronlauge, gibt Äthanol zu und versetzt die angesäuerte Lösung, welche die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ enthalten muß, mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung, so fällt kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon aus; es wird hierbei die Verbindung $C_{38}H_{32}O_{10}$ erhalten.

4.4. Reaktion von Phenylbrenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin zur Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$

2.46 g Phenylbrenztraubensäure (15 mMol) wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert. Ohne den Ester zu isolieren, wurde die Lösung von 355 mg 2-Aminopyridin (3.77 mMol) in 10 ccm Äther hinzugefügt. Bei langsamer Verdunstung des Lösungsmittels schieden sich aus dem verbleibenden blaßgelben Öl allmählich Kristalle ab. Nach zwei Wochen wurde der ölige Anteil in 5 ccm Methanol gelöst.

Es blieben 450 mg eines kristallinen Nebenproduktes zurück, das in den meisten organ. Lösungsmitteln schwer löslich war und das sich nicht in verd. Schwefelsäure und verd. Natronlauge löste. Nach Umkristallisieren aus Dioxan lag der Zers.P. bei 263-265°. Die Analyse (gef. C 76.33, H 5.17, N 8.56) ergab eine Summenformel $C_{21}H_{18}N_2O_2$ (ber. C 76.35, H 5.49, N 8.48). Die Verbindung enthält kein Methoxyl. Die Verbindung vom Zers.P. 263-265° fiel auch bei der Kondensation der Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ zur Verbindung $C_{43}H_{38}N_2O_{10}$ an (s.S. 33), wurde aber nicht weiter untersucht.

Aus der methanolischen Mutterlauge des Nebenproduktes vom Zers. P. 263-265° schied sich beim langsamen Abdunsten des Lösungsmittels nach einer Woche eine feste, braune Kristallmasse ab. Aus dieser wurden durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser 1.30 g (53% d. Th.) einer farblosen Substanz erhalten, die bei 159° schmilzt.

Die Verbindung löst sich in verd. Natronlauge. Sie ist löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Essigester, Aceton und Chloroform; in Wasser und verd. Schwefelsäure ist sie schwer löslich.

3.292 mg Subst., 8.500 mg CO_2, 1.470 mg H_2O

$C_{19}H_{16}O_5$ (324.3)

Ber.	C 70.36	H 4.98
Gef.	C 70.46	H 5.00

Aufgrund einer Analyse enthält die Verbindung keinen Stickstoff.

Die Verbindung reagiert nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Mit Eisen(III)-chlorid gibt sie eine schwach grüne Enol-Reaktion.

4.5. Reaktion der Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ mit Diazomethan

130 mg der Verbindung $C_{19}H_{16}O_5$ wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung umgesetzt; die Substanz löste sich dabei unter heftiger Gasentwicklung. Das über Nacht gebildete Öl wurde in wenig Äther-Methanol gelöst und mit etwas Diazomethan nachmethyliert. Beim Verdunsten der Lösungsmittel schieden sich farblose Kristalle ab, die sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser bei 85° zersetzen.

Die Verbindung ist in Äther, Essigester, Aceton, Chloroform und Benzol bereits in der Kälte, in Methanol, Äthanol und Ligroin erst in der Hitze leicht löslich. In Wasser, verd. Schwefelsäure und verd. Natronlauge löst sich die Substanz nicht.

2.898 mg Subst., 7.514 mg CO_2, 1.400 mg H_2O

$C_{20}H_{18}O_5$ (338.3)

Ber.	C 71.00	H 5.36
Gef.	C 70.76	H 5.40

Methoxyl-Bestimmung:

5.042 mg Subst., 9.01 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 2 $-OCH_3$: Ber.: 18.34
Gef.: 18.48

Die Verbindung ergibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

4.6. Reaktion von Phenylbrenztraubensäure mit 4- und 3-Aminopyridin

Zu einer Lösung von 5.58 g Phenylbrenztraubensäure (34 mMol) in 30 ccm abs. Äthanol wurde bei Eiskühlung unter Rühren eine Lösung von 3.19 g 4-Aminopyridin (34 mMol) in 25 ccm abs. Äthanol innerhalb von 8-10 Min. getropft. Nach Einengen der leicht gelb gefärbten Lösung im Vakuumexsikkator hatten sich farblose Kristalle vom Rohschmelzpunkt 105° abgeschieden. Ausbeute: 3.60 g. Aus den nochmals eingeengten Mutterlaugen kristallisierten weitere 2.60 g der Verbindung aus. Die Gesamtausbeute entspricht 71% d. Th. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol schmolz die leicht hygroskopische Verbindung bei 118° unter Zersetzung.

Die Verbindung ist aus Äthanol oder Methanol umkristallisierbar. In Äther, Chloroform, Essigester und Petroläther ist sie schwer, in Wasser leicht löslich.

3.309 mg Subst., 7.855 mg CO_2, 1.660 mg H_2O
2.597 mg Subst., 0.263 ccm N_2 bei 27° u. 727 Torr

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.3)

Ber.	C 65.10	H 5.47	N 10.85
Gef.	C 64.78	H 5.61	N 11.02

Die Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O_3$ war auch nach monatelangem Stehen unverändert.

Bei der Umsetzung von 3-Aminopyridin mit Phenylbrenztraubensäure im Molverhältnis 1:1 in Äther scheidet sich ein gelbes Öl ab. Führt man diese Umsetzung in Äthanol aus, so bleibt das Reaktionsprodukt in Lösung und ist nach Einengen im Vakuumexsikkator ebenfalls ölig.

5. Umsetzungen von Acetessigsäure-Derivaten

5.1. Acetessigsäure-2-pyridylamid

a. Darstellung

Bei der Darstellung des Acetessigsäure-2-pyridylamids durch vierstündiges Erhitzen von Acetessigester mit 2-Aminopyridin im Molverhältnis 2:1 auf 100° nach S.N. CHITRICK (18) wurde eine Ausbeute von 40% erzielt. Eine bessere Ausbeute wird erhalten, wenn man nach folgender Vorschrift arbeitet:

In einem Reagenzglas wurden 5.46 g Acetessigester (42 mMol) und 3.76 g 2-Aminopyridin (40 mMol) 20 Min. in der Bunsenflamme am schwachen Sieden gehalten (Temp. 135-140°). Aus dem orangeroten Reaktionsgemisch schieden sich beim Abkühlen große Nadeln aus. Ausbeute nach Waschen mit Äther: 3.20 g. Weitere 1.70 g der Verbindung kristallisierten aus dem Filtrat, nachdem die Mutterlauge nochmals 5-6 Min. erhitzt worden war. Die Gesamtausbeute betrug 69% d. Th. Die Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 113°.

In verd. Natronlauge löst sich die Substanz erst in der Hitze langsam. Aus der Lösung in verd. Schwefelsäure wird sie beim Neutralisieren zurückgewonnen. In Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton und Chloroform löst sich die Verbindung in der Kälte, in Benzol und Ligroin erst in der Hitze. In Wasser und Äther ist sie nur mäßig löslich.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Substanz eine violette Enol-Reaktion.

2.938 mg Subst., 6.531 mg CO_2, 1.485 mg H_2O
3.387 mg Subst., 0.472 ccm N_2 bei 25° u. 755 Torr

$C_9H_{10}N_2O_2$ (178.2)

Ber.	C 60.66	H 5.65	N 15.72
Gef.	C 60.66	H 5.66	N 15.87

b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon

Das wie üblich dargestellte 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-2-pyridylamids (Ausbeute 91%) wurde mehrmals aus Äthanol, dem 5% Essigester zugesetzt waren, umkristallisiert. Der Zers.P. liegt bei 171°.

3.624 mg Subst., 6.685 mg CO_2, 1.440 mg H_2O
3.814 mg Subst., 0.815 ccm N_2 bei 24° u. 716 Torr

$C_{15}H_{14}N_6O_5$ (358.3)

Ber.	C 50.28	H 3.94	N 23.46
Gef.	C 50.34	H 4.45	N 23.14

c. Saure Spaltung

1.78 g Acetessigsäure-2-pyridylamid (10 mMol) wurden mit 20 ccm 2n Salzsäure 15 Min. in einem Ölbad (115-120°) am Rückflußkühler erhitzt. Beim Einengen der Lösung im Vakuumexsikkator über Ätzkali blieben gelbbraune Schmieren zurück. Beim Verreiben mit Äthanol setzten sich 540 mg (25% d. Th.) einer farblosen Verbindung ab, die aus Äthanol-Wasser (4:1) umkristallisiert wurde. Im Schmelzpunktsröhrchen sublimiert sie, im zugeschlossenen Röhrchen zersetzt sie sich bei 315°. (Aus der äthanolischen Mutterlauge der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ vom Zers. P. 315° wurden noch 280 mg (8% d. Th.) 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Ausgangsmaterials erhalten.)

3.790 mg Subst., 7.249 mg CO_2, 1.712 mg H_2O
2.862 mg Subst., 0.353 ccm N_2 bei 27° u. 729 Torr
2.995 mg Subst., 1.453 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

$C_9H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ (214.6)

Ber.	C 50.53	H 5.17	N 13.05	Cl 16.52
Gef.	C 52.20	H 5.05	N 13.46	Cl 17.22

Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin ergibt die Verbindung das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-2-pyridylamids.

d. Umsetzung mit Cyclohexylamin

891 mg Acetessigsäure-2-pyridylamid (5 mMol) wurden mit 5.0 g Cyclohexylamin (etwa 50 mMol) im Ölbad (145-150°) 15 Min. am Rückflußkühler erhitzt und das überschüssige Amin anschließend im Vakuum abdestilliert. Nach zwei Wochen wurden die entstandenen grauen Kristalle mit 10 ccm Wasser gewaschen. Rohschmelzpunkt 107-110°; Ausbeute: 1.270 g (97% d. Th.). Der Schmelzpunkt der mehrmals aus abs. Äthanol umkristallisierten farblosen Verbindung liegt bei 114-115°.

Die Verbindung ist in Chloroform, Benzol und Aceton leicht, in Äther und Essigester mäßig löslich. Aus Äthanol, Methanol und Petroläther ist sie umkristallisierbar.

3.643 mg Subst., 9.340 mg CO_2, 2.650 mg H_2O
3.352 mg Subst., 0.499 ccm N_2 bei 24° u. 726 Torr

$C_{15}H_{21}N_3O$ (259.3)

Ber.	C 69.47	H 8.16	N 16.21
Gef.	C 69.96	H 8.14	N 16.34

Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin ergibt die Verbindung $C_{15}H_{21}N_3O$ das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-2-pyridylamids.

5.2. Kondensation von Acetessigester mit Benzaldehyd in Gegenwart von 2-Aminopyridin

Als versucht wurde, Benzaldehyd und Acetessigester in Gegenwart einer katalytischen Menge 2-Aminopyridin - entsprechend den von E. KNOEVENAGEL (13) angegebenen Reaktionsbedingungen - umzusetzen, war auch nach Monaten keine Kondensation zu beobachten. In einem nach Knoevenagel angesetzten Parallelversuch mit Piperidin hatte sich über Nacht Benzalbisacetessigester gebildet. Mit 2-Aminopyridin trat erst dann Reaktion ein, als eine äquivalente Menge des Amins zugesetzt wurde:

Zu einer Lösung von 13.6 g Acetessigester (105 mMol) und 9.41 g 2-Aminopyridin (100 mMol) in 100 ccm Äther wurde nach fünf Tagen eine Lösung von 10.6 g Benzaldehyd (100 mMol) in 50 ccm Äther gegeben. Nach langsamem Verdunsten des Lösungsmittels hatten sich Wassertropfen gebildet und nach einem Monat begannen sich aus dem sirupösen, orangeroten Öl feine Nadeln abzuscheiden, die drei Wochen später die ganze Lösung durchsetzt hatten. Beim Verreiben mit Äther wurden 4.10 g einer farblosen Verbindung vom Rohschmelzpunkt 127-128° erhalten (Ausbeute: 23% d. Th.). Mehrmals aus Äthanol umkristallisiert, schmolz die Substanz bei 153°.

In Chloroform löst sich die Verbindung leicht, in Wasser, Äther und Petroläther schwer. In Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton und Benzol löst sie sich erst in der Hitze.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung keine Reaktion.

2.972 mg Subst., 7.135 mg CO_2, 1.830 mg H_2O

$C_{19}H_{24}O_6$ (348.4)

Ber.	C 65.50	H 6.95
Gef.	C 65.51	H 6.89

Die Substanz enthält aufgrund einer Analyse keinen Stickstoff.

5.3. Kondensation des Acetessigsäure-2-pyridylamids mit Benzaldehyd

1.78 g Acetessigsäure-2-pyridylamid (10 mMol) wurden mit 1.06 g Benzaldehyd (10 mMol) in einem offenen Kölbchen unter Stickstoff 30 Min. auf 100° erhitzt; das Amid ging dabei in Lösung. Die zähflüssige, orangegelbe Masse ergab beim Anreiben mit abs. Äther 1.02 g gelber Flocken. Der gelbe Anteil des Gemenges ging bei der Behandlung mit einem Gemisch von Äthanol-Wasser (4:3) in Lösung, wobei ein farbloses Produkt zurückblieb. Zur Reinigung wurde die Substanz mehrmals aus Äthanol und Essigester ausgekocht und dann aus Dioxan-Wasser umkristallisiert.

Die Verbindung löst sich in verd. Schwefelsäure, beim Erwärmen auch in verd. Natronlauge. Sie ist schwer löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Äther, Essigester, Ligroin und Benzol; in Dioxan ist sie in der Hitze leicht, in Aceton und Chloroform mäßig löslich.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung keine Enol-Reaktion.

3.552 mg Subst., 8.790 mg CO_2, 1.830 mg H_2O
4.414 mg Subst., 0.506 ccm N_2 bei 26° u. 713 Torr

$C_{25}H_{24}N_4O_4$ (444.5)

Ber.	C 67.55	H 5.45	N 12.61
Gef.	C 67.53	H 5.76	N 12.28

5.4. β-Phenylamino-crotonsäure-2-pyridylamid

a. Darstellung

1.78 g Acetessigsäure-2-pyridylamid (10 mMol) und 931 mg Anilin (10 mMol) wurden in 5 ccm Chloroform aufgelöst. Nach 4 Stdn. begann sich die leicht gelb gefärbte Lösung durch ausgeschiedene Wassertröpfchen zu trüben. Das Reaktions-

gemisch blieb sechs Tage lang verschlossen stehen, wobei es allmählich rot wurde. Nach Abdunsten des Lösungsmittels schieden sich große verzerrte Rechtecke ab. Die Ausbeute betrug nach Umkristallisieren aus Äthanol 2.40 g (67% d. Th.). Die durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigte farblose Substanz schmilzt bei 109°.

Die Verbindung ist in Essigester, Aceton, Chloroform und Benzol leicht, in Äther mäßig, in Wasser und verd. Natronlauge schwer löslich. In Methanol, Äthanol und Ligroin ist sie erst in der Hitze löslich.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung eine violette Enol-Reaktion.

3.380 mg Subst., 8.820 mg CO_2, 1.840 mg H_2O
2.984 mg Subst., 0.461 ccm N_2 bei 25° u. 715 Torr

$C_{15}H_{15}N_3O$ (253.3)

Ber.	C 71.13	H 5.97	N 16.59
Gef.	C 71.21	H 6.09	N 16.65

Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin bildet die Verbindung $C_{15}H_{15}N_3O$ das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-2-pyridylamids.

Erhitzt man das oben angegebene Substanzgemisch 2 Stdn. auf dem Dampfbad, so tritt nach Verdunsten des Lösungsmittels bereits nach 5-6 Stdn. Kristallisation ein. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug nach Waschen mit Äther 2.21 g (87% d. Th.).

b. Kondensation mit Benzaldehyd

Eine Lösung von 1.26 g β-Phenylamino-crotonsäure-2-pyridylamid (5 mMol) und 1.06 g Benzaldehyd (10 mMol) in 2 ccm Essigester wurde unter Stickstoff gehalten. Über Nacht hatte sich eine gelbe Substanz abgeschieden. Ausbeute nach Waschen mit Äther: 1.02 g (75% d. Th.).

Die Verbindung löst sich in verd. Schwefelsäure. Sie ist leicht löslich in Chloroform, wenig löslich in Wasser, Äther und Essigester. In Methanol, Äthanol, Aceton und Dioxan ist sie erst in der Hitze löslich.

3.946 mg Subst., 10.440 mg CO_2, 1.850 mg H_2O
3.089 mg Subst., 0.294 ccm N_2 bei 24° u. 726 Torr

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266.3)

Ber.	C 72.16	H 5.31	N 10.52
Gef.	C 72.20	H 5.25	N 10.45

5.5. 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2)

a. Darstellung

Eine Aufschlämmung von 1.10 g Acetessigsäure-2-pyridylamid (6.2 mMol) in 3 ccm Methanol wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung zur Reaktion gebracht. Das Amid ging dabei in Lösung; nach beendeter Gasentwicklung fiel beim Anreiben ein gelber Niederschlag aus. Rohschmp. 110-112°; Ausbeute: 450 mg (38% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester schmilzt die Verbindung bei 114°.

Nach Eindunsten der Mutterlauge des Reaktionsproduktes blieben braunrote Schmieren zurück, die nicht weiter aufgearbeitet wurden.

Die Verbindung löst sich in Wasser, Methanol, Äthanol und Chloroform leicht, in Essigester erst in der Hitze; in Äther ist sie schwer löslich.

Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid eine starke, violette Enol-Reaktion.

4.005 mg Subst., 9.157 mg CO_2, 2.350 mg H_2O
3.661 mg Subst., 0.480 ccm N_2 bei 25° u. 728 Torr

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192.2)

Ber.	C 62.49	H 6.29	N 14.58
Gef.	C 62.39	H 6.56	N 14.39

(N)-CH_3-Bestimmung:

6.248 mg Subst., 9.64 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 1 (N)-CH_3: Ber.: 7.82
Gef.: 7.61

Beim Versuch, Essigsäure-2-pyridylamid in Gegenwart von Methanol mit ätherischer Diazomethan-Lösung umzusetzen, wurden 99% des Ausgangsproduktes zurückerhalten.

Auch bei Behandlung äquivalenter Mengen Essigsäure-2-pyridylamid und Acetessigester mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol war praktisch keine Gasentwicklung zu beobachten. Nachdem zu dem Gemisch drei Tage lang mehrmals Diazomethan zugesetzt worden war, wurden im Vakuum die Lösungsmittel, sowie Acetessigester und eventuell gebildete Methylierungsprodukte des Acetessigesters abdestilliert (Sdp.$_{14}$: 70-72°). Der orangerote, kristallisierende Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert; nach der Reinigung wurden 88% Essigsäure-2-pyridylamid erhalten.

b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon

Das gelbe 2.4-Dinitrophenylhydrazon wird in 95proz. Ausbeute erhalten. Der Zers. P. liegt nach Waschen mit Äthanol bei 159-160°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Essigester (9:1) bei 164°.

Die Verbindung ist in Wasser leicht, in abs. Äthanol auch in der Hitze nur wenig löslich.

2.919 mg Subst., 4.361 mg CO_2, 1.028 mg H_2O
3.038 mg Subst., 0.468 ccm N_2 bei 26° u. 759 Torr
3.101 mg Subst., 1.27 ccm 0.01n KJ-Lösung.

3.000 mg Subst., 4.524 mg CO_2, 1.110 mg H_2O
3.549 mg Subst., 0.589 ccm N_2 bei 25° u. 699 Torr
3.302 mg Subst., 1.38 ccm 0.01n KJ-Lösung.

$C_{16}H_{16}N_6O_5 \cdot H_2SO_4$ (470.4)

Ber.	C 40.85	H 3.86	N 17.86	S 6.82
Gef.	C 40.77	H 3.94	N 17.58	S 6.57
	41.15	4.14	17.48	6.70

c. Saure Spaltung

500 mg 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) (2.6 mMol) wurden mit 10 ccm 2n Salzsäure 15 Min. im Ölbad (120°) erhitzt. Aus der über Ätzkali im Vakuumexsikkator eingeengten Lösung begannen sich nach drei Tagen Kristalle auszuscheiden. Nach acht Tagen war ein trockener Rückstand verblieben. Ausbeute: 420 mg (99% d. Th.); Schmp. 106°. Das Rohprodukt gab mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin keinen Niederschlag. Nach Umkristallisieren der Verbindung aus Benzol/Äthanol (7:3) betrug die Ausbeute an farblosen Kristallen 390 mg. Schmp. 108-109°.

Führt man die oben beschriebene Spaltung bei Raumtemperatur aus und engt die saure Lösung im Exsikkator ein, so beginnt die Ausscheidung des kristallinen Spaltproduktes ebenfalls nach drei Tagen. Nach acht Tagen wurde das schmierige Rohprodukt (Schmp. 90-95°) in Äthanol gelöst. Das aus dieser Lösung gefällte 2.4-Dinitrophenylhydrazon (200 mg) wurde durch Mischschmelzpunkt als das des Ausgangsproduktes identifiziert. Die Ausbeute von 200 mg entspricht 16.5% an nicht gespaltenem Amid.

Das bei der sauren Spaltung erhaltene Chlorhydrat vom Schmp. 108-109° ist in Wasser und Äthanol leicht, in Chloroform und Essigester auch in der Hitze nur mäßig löslich.

Die Analysensubstanz wurde bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3.252 mg Subst., 5.299 mg CO_2, 2.003 mg H_2O
3.632 mg Subst., 0.578 ccm N_2 bei 25° u. 717 Torr
2.761 mg Subst., 1.681 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

3.202 mg Subst., 5.212 mg CO_2, 1.959 mg H_2O
3.023 mg Subst., 0.466 ccm N_2 bei 27° u. 753 Torr
3.032 mg Subst., 1.852 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

$C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (162.6)

Ber.	C 44.32	H 6.81	N 17.23	Cl 21.80
Gef.	C 44.47	H 6.89	N 17.20	Cl 21.61
	44.42	6.84	17.40	21.68

(N)-CH_3-Bestimmung:

4.679 mg Subst., 8.63 ccm 0.02n Natriumthiosulfat-Lösung

Für 1 (N)-CH_3-Gruppe: Ber.: 9.24
Gef.: 9.24

Die Verbindung $C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ vom Schmp. 108-109° gibt keine Schmelzpunktsdepression mit dem nach A. E. TSCHITSCHIBABIN (23) hergestellten 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat, das den gleichen Schmelzpunkt hat.

Aus der Analyse ergibt sich, daß das nach Tschitschibabin dargestellte 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat nach Trocknen bei Raumtemperatur ein Mol Kristallwasser enthält.

3.927 mg Subst., 6.397 mg CO_2, 2.402 mg H_2O
3.459 mg Subst., 0.561 ccm N_2 bei 26° u. 720 Torr
2.789 mg Subst., 1.707 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

$C_6H_8N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (162.6)

Ber.	C 44.32	H 6.81	N 17.23	Cl 21.80
Gef.	C 44.45	H 6.84	N 17.55	Cl 21.72

Das durch saure Spaltung von 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) erhaltene 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat war bei 75° im Hochvakuum nach 2 Stdn. gewichtskonstant.

3.188 mg Subst.; Gewichtsabnahme: 0.352 mg

Für 1 Mol Wasser: Ber.: 11.08
Gef.: 11.04

2.836 mg getr. Subst., 5.178 mg CO_2, 1.617 mg H_2O
2.665 mg getr. Subst., 0.441 ccm N_2 bei 27° u. 754 Torr
3.102 mg getr. Subst., 2.090 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

$C_6H_8N_2 \cdot HCl$ (144.6)

Ber.	C 49.84	H 6.28	N 19.38	Cl 24.51
Gef.	C 49.82	H 6.39	N 18.69	Cl 23.92

Die bei 75° im Hochvakuum getrocknete Substanz schmilzt ebenso wie die wasserhaltige Verbindung bei 108-109° und ist hygroskopisch. Ein Gemisch der bei gewöhnlicher Temperatur getrockneten Verbindung mit der bei 75° getrockneten zeigt keine Schmelzpunktsdepression.

Bei der Behandlung von Acetessigsäure-anilid mit verd. Salzsäure unter den Bedingungen, die zur Spaltung von 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) führten, kristallisierte beim Abkühlen der salzsauren Lösung Acetessigsäureanilid aus, das nicht abgetrennt wurde. Nach Eindunsten und Trocknen im Vakuumexsikkator hinterblieb ein Gemisch vom Rohschmelzpunkt 70-75°, aus dem Anilin-chlorhydrat (etwa 30% d. Th.) isoliert wurde. Zu einem Anteil der Mutterlauge wurde 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung gegeben, wobei das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Ausgangsmaterials (58% d. Th.) erhalten wurde.

d. Umsetzung mit Cyclohexylamin

961 mg 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) (5 mMol) wurden im Ölbad (145-155°) mit 5.0 g Cyclohexylamin (etwa 50 mMol) 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem Cyclohexylamin im Vakuum hinterblieb ein teilweise erstarrter graubrauner Rückstand, der in 3 ccm Äthanol aufgelöst wurde. Bei Zugabe von 7 ccm Wasser fielen 1.01 g (76% d. Th.) graubrauner Kristalle vom Rohschmelzpunkt 129-130° aus. Die aus Essigester mehrmals umkristallisierte farblose Verbindung schmilzt bei 141-142°.

Die Substanz löst sich in Äther, Äthanol, Methanol, Chloroform, Aceton und Benzol leicht, in Wasser wenig. Sie ist aus Essigester oder Petroläther umkristallisierbar.

3.708 mg Subst., 9.862 mg CO_2, 3.509 mg H_2O
3.690 mg Subst., 0.353 ccm N_2 bei 27° u. 720 Torr

$C_{16}H_{28}N_2O$ (264.4)

Ber.	C 72.69	H 10.67	N 10.59
Gef.	C 72.58	H 10.59	N 10.31

Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin bildet die Verbindung $C_{16}H_{28}N_2O$ ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Zersetzungspunkt 201° (aus Äthanol-Essigester umkristallisiert), das sich als identisch erwies mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-N-cyclohexylamids.

Wird die Lösung von 5 mMol 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2) in 50 mMol Cyclohexylamin nur 15 Min. in einem Ölbad von 145-155° erhitzt, so bleiben bei Zugabe von 5 ccm Äther 860 mg (63% d. Th.) einer Verbindung vom Rohschmelzpunkt 123-124° ungelöst. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (2:3) und Essigester schmilzt die hellgelbe Verbindung bei 131-132°.

In Methanol, Äthanol, Chloroform und Benzol ist die Substanz leicht, in Äther mäßig löslich; in Ligroin löst sie sich in der Hitze mäßig, in Wasser wenig.

Die Verbindung ergibt mit einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des 1-Methyl-N-acetacetyl-pyridonimin-(2). Somit ist das isolierte Reaktionsprodukt ein Azomethin des Ausgangsmaterials.

Wird Acetessigsäure-anilid 5 Stdn. in einem Überschuß an Cyclohexylamin erhitzt, so verbleibt nach Abdestillieren des überschüssigen Amins ein Rohprodukt, von dem ein sehr geringer Anteil bei 125-130°, der Hauptteil bei 193-194° schmilzt und welches das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetessigsäure-anilids (Schmp. 197-198°) ergibt.

5.6. 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Propionylessigsäure-2-pyridylamids

716 mg (5 mMol) Propionylessigsäureäthylester ($Kp._{12}$: 80-83°), dargestellt nach R. WILLSTÄTTER u. C. H. CLARKE (28), und 470 mg (5 mMol) 2-Aminopyridin wurden in einem Reagenzglas 10 Min. am schwachen Sieden gehalten. Innentemperatur: 150-160°.

Nachdem aus dem hellroten Öl das gesuchte Propionylessigsäure-2-pyridylamid nicht zu isolieren war, wurde zu einem Teil der Probe eine Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin gegeben. Das gelbe 2.4-Dinitrophenylhydrazon zersetzt sich nach Umkristallisieren aus 90proz. Äthanol bei 153°. In Wasser ist es in der Kälte wenig löslich.

2.976 mg Subst., 4.452 mg CO_2, 1.180 mg H_2O
3.280 mg Subst., 0.525 ccm N_2 bei 23° u. 719 Torr
3.291 mg Subst., 1.16 ccm 0.01n KJ-Lösung

$C_{16}H_{16}N_6O_5 \cdot H_2SO_4$ (470.4)

Ber.	C 40.85	H 3.86	N 17.86	S 6.82
Gef.	C 40.82	H 4.44	N 17.46	S 5.67

5.7. 2.4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methyl-acetessigsäure-2-pyridylamids

Der bei den Reaktionen verwendete C-Methyl-acetessigester wurde nach A. MICHAEL (29) dargestellt. $Kp._{12}$: 68-70°.

Versuche, C-Methyl-acetessigester mit 2-Aminopyridin unter Bedingungen umzusetzen, die in der Literatur (30; 31; 32; 33) für die Darstellung von Acetessigsäureamiden beschrieben sind, führten nicht zu einem kristallinen Amid. Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methyl-acetessigsäure-2-pyridylamids wurde unter folgenden Bedingungen erhalten:

14.42 g C-Methyl-acetessigester (100 mMol) wurden im Ölbad (160°) erhitzt und 2.35 g 2-Aminopyridin (25 mMol) zugefügt. Nach 8 Stdn. Reaktionszeit bei dieser Temperatur wurde überschüssiger Ester im Vakuum abdestilliert und zu einem Teil des dunkelrotbraunen Destillationsrückstandes eine schwefelsaure Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin gegeben. Die ausfallende orangerote Verbindung hat nach Waschen mit Wasser einen Zersetzungspunkt von 164-167°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 75proz. Äthanol wird sie gelb und zersetzt sich bei 139°. Die Substanz ist in der Kälte in Wasser wenig löslich.

3.226 mg Subst., 6.112 mg CO_2, 1.310 mg H_2O
3.660 mg Subst., 0.769 ccm N_2 bei 28° u. 715 Torr

$C_{16}H_{16}N_6O_5$ (372.3)

Ber.	C 51.61	H 4.33	N 22.57
Gef.	C 51.70	H 4.54	N 22.42

Aufgrund einer Analyse enthält die Verbindung keinen Schwefel.

Wird das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des C-Methyl-acetessigsäure-2-pyridylamids unter Zusatz von Schwefelsäure umkristallisiert, so wird, je nach der zugesetzten Menge an Schwefelsäure, mehr oder weniger H_2SO_4 unter Salzbildung gebunden.

Analyse A: Unter Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure umkristallisiert. Zers. P. 136°.

Analyse B: Unter Zusatz von etwa 20% verd. Schwefelsäure umkristallisiert. Zers. P. 154-155°.

Analyse A: 2.811 mg Subst., 4.821 mg CO_2, 1.040 mg H_2O
1.993 mg Subst., 0.366 ccm N_2 bei 24° u. 712 Torr
3.110 mg Subst., 0.60 ccm 0.01n KJ-Lösung

Analyse B: 2.567 mg Subst., 3.988 mg CO_2, 0.944 mg H_2O
3.070 mg Subst., 0.494 ccm N_2 bei 27° u. 742 Torr
2.969 mg Subst., 0.94 ccm 0.01n KJ-Lösung

$C_{16}H_{16}N_6O_5 \cdot H_2SO_4$ (470.4)

Ber.	C 40.85	H 3.86	N 17.86	S 6.82
Gef. A	C 46.80	H 4.14	N 19.77	S 3.09
B	42.40	4.12	17.86	5.10

5.8. 1-Methyl-N-benzoylacetyl-pyridonimin-(2)

a. Darstellung

Das als Ausgangsmaterial verwendete Benzoylessigsäure-2-pyridylamid konnte gegenüber der von O. SEIDE beschriebenen Darstellungsmethode (24) in besserer Ausbeute wie folgt erhalten werden: 3,84 g Benzoylessigsäureäthylester (20 mMol) wurden in einem offenen Reagenzglas mit 1,88 g 2-Aminopyridin (20 mMol) unter Rühren 30 Min. in einem Ölbad von 165-170° erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das farblose Amid aus, das nach Verreiben mit Äther bei 106° schmolz. Ausbeute: 2,63 g (55% d. Th.). Aus Äthanol umkristallisiert, schmolz die Verbindung bei 111-112° (Literatur-Schmelzpunkt 111-112°). Ausbeute nach dem Umkristallisieren 2,19 g (45% d. Th.).

1,92 g Benzoylessigsäure-2-pyridylamid (8 mMol), in 3 ccm Methanol aufgeschlämmt, wurden so lange mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt, bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Nach 2 Min. begann ein gelbes Produkt (880 mg) auszufallen, das nach Waschen mit Äther bei 142-143° schmolz. Das eingeengte Filtrat wurde mit etwas ätherischer Diazomethan-Lösung nachmethyliert, wobei sich ein Öl absetzte, das beim Anreiben kristallisierte. Umkristallisation aus Essigester ergab 80 mg vom Schmelzpunkt 140-141°. (Die Gesamtausbeute von 960 mg entspricht 47% d. Th.) Die mehrmals durch Umkristallisieren aus Essigester gereinigte gelbe Verbindung schmilzt im Schmelzpunktsapparat bei 143-144°, im Schmelzpunktsmikroskop nach Kofler bei 146-147°.

Die Substanz ist in Chloroform leicht, in Äther mäßig und in Petroläther wenig löslich. In Wasser, Äthanol, Methanol, Essigester und Benzol löst sie sich erst in der Hitze.

3,475 mg Subst., 8,954 mg CO_2, 1,663 mg H_2O
5,588 mg Subst., 0,580 ccm N_2 bei 28° u. 722 Torr

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)

Ber.	C 70,85	H 5,55	N 11,01
Gef.	C 70,32	H 5,35	N 11,18

Das Jodmethylat des Benzoylessigsäure-2-pyridylamids wurde mit Methyljodid nach O. SEIDE (24) hergestellt. Versetzt man 200 mg des Jodmethylats (0,52 mMol) mit 2 ccm verd. Natronlauge, so löst sich die Verbindung und es

fällt gleichzeitig eine gelbe Verbindung aus. Das nach Waschen mit Wasser erhaltene 1-Methyl-N-benzoylacetyl-pyridonimin-(2) (130 mg; 97% d. Th.) schmilzt im Schmelzpunktsapparat bei 143-144° und gibt keine Depression im Gemisch mit der aus Benzoylessigsäure-2-pyridylamid und Diazomethan erhaltenen Substanz.

b. 2.4-Dinitrophenylhydrazon

200 mg 1-Methyl-N-benzoylacetyl-pyridonimin-(2) (0.785 mMol) wurden in 8 ccm abs. Äthanol gelöst und mit 8 ccm einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Die Ausbeute betrug nach Waschen mit abs. Äthanol 400 mg (95.5% d. Th.). Rohschmelzpunkt 181-182°. Das orangegelbe 2.4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von vier Teilen Äthanol und einem Teil verd. Schwefelsäure und sorgfältigem Waschen mit Äthanol bei 190-191°.

3.629 mg Subst., 6.321 mg CO_2, 1.309 mg H_2O
2.852 mg Subst., 0.402 ccm N_2 bei 27° u. 729 Torr
2.959 mg Subst., 1.09 ccm 0.01n KJ-Lösung

$C_{21}H_{18}N_6O_5 \cdot H_2SO_4$ (532.5)

Ber.	C 47.37	H 3.79	N 15.78	S 6.02
Gef.	C 47.53	H 4.04	N 15.38	S 5.89

c. Saure Spaltung

508 mg 1-Methyl-N-benzoylacetyl-pyridonimin-(2) (2 mMol) wurden in 3.5 ccm halbkonz. Salzsäure 1 Std. am Rückflußkühler in einem Ölbad von 120° erhitzt. Durch Ausschütteln mit Benzol wurde das auf der wäßrigen Lösung schwimmende Öl abgetrennt. Aus der Benzol-Lösung wurde das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Acetophenons erhalten.

Die salzsaure wäßrige Lösung wurde im Vakuumexsikkator über Ätzkali eingetrocknet. Die dabei erhaltene kristalline, hellgraue Verbindung schmolz bei 103° (Ausbeute an Rohprodukt: 320 mg, d.s. 85.5% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Benzol-Äthanol (4:1) lag der Schmelzpunkt der nahezu farblosen Verbindung bei 108-109°; im Gemisch mit 1-Methyl-pyridonimin-(2)-chlorhydrat ergab sie keine Schmelzpunktsdepression.

6. Untersuchung der durch Spaltung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$

H. PESENECKER (25) hat die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ durch Umsetzung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:3 ohne Lösungsmittel erhalten. Als wir die Komponenten im Molverhältnis 1:1 in abs. Äther zur Reaktion brachten, ließ sich nur Cyclohexylammonium-benzoat isolieren:

297 mg Cyclohexylamin (3 mMol), in 1.5 ccm abs. Äther gelöst, wurden mit einer Lösung von 714 mg Diphenyltriketon (3 mMol) in 6 ccm abs. Äther versetzt. Nach wenigen Sekunden fiel ein farbloser Niederschlag (230 mg, d.s. 35% d.Th.) vom Rohschmelzpunkt 169-171° aus. Nach Umkristallisieren aus Benzol und anschließend aus Essigester lag der Schmelzpunkt bei 177°. Die Verbindung wurde durch Analyse, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum als Cyclohexylammonium-benzoat identifiziert.

Als wir auf die in Pyridin gelöste Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ 24 Stdn. lang einen dreifachen Überschuß an Acetylchlorid einwirken ließen, wurde - ebenso wie im Benzoylierungsversuch - nur das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Nachdem die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ acht Tage lang in Essigsäureanhydrid gestanden hatte, ließ sich kein kristallines Produkt isolieren.

In einer Bestimmung nach Zerewitinoff wurde der berechnete Prozentgehalt an aktivem Wasserstoff gefunden.

5.028 mg Subst., in 1.00 ccm Anisol; 0.66 ccm CH_4 bei 27° u. 751 Torr

$C_{21}H_{23}NO_3$ (337.4)

Für 2 aktive H: Ber. 0.592
Gef. 0.532

6.1. Umlagerung in O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid

50 mg der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ (Schmp. 118°) wurden in einem offenen Reagenzglas im Paraffinbad 5 Min. auf 230° erhitzt; es war keine Zersetzungserscheinung bemerkbar. Die glasklare, erstarrte Schmelze zerfiel bei Zugabe von abs. Äther zu einem farblosen Produkt vom Schmelzpunkt 140°. Ausbeute: 45 mg (90% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol schmilzt die Verbindung im Schmelzpunktsapparat bei 143°, im Schmelzpunktsmikroskop nach Kofler bei 145-146°.

2.715 mg Subst., 7.465 mg CO_2, 1.728 mg H_2O
2.819 mg Subst., 0.104 ccm N_2 bei 24° u. 717 Torr

$C_{21}H_{23}NO_3$ (337.4)

Ber.	C 74.75	H 6.87	N 4.15
Gef.	C 75.03	H 7.12	N 4.00

Die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ vom Schmelzpunkt 145-146° wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid identifiziert.

Beim Erhitzen der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ vom Schmelzpunkt 118° auf 165° (2 Min.) tritt keine Umwandlung ein; der Schmelzpunkt bleibt unverändert. Erhitzt man auf 182-183° (2 Min.), so wird ein Gemisch vom Schmelzpunkt 106° erhalten, bei 195-198° (2 Min.) erhält man ein Gemisch vom Schmelzpunkt 130-132°.

6.2. Reaktion mit Diazomethan

Zu einer Aufschlämmung von 1.01 g der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ (Schmp. 118°) (3 mMol) in 10 ccm eines Gemisches von Essigester und Methanol (1:1) wurde ätherische Lösung von Diazomethan gegeben, bis die rege Gasentwicklung zum Erliegen gekommen war. (Wenn kein Methanol zugegeben wird, ist keine Stickstoffentwicklung zu beobachten.) Die nach Abdunsten der Lösungsmittel zurückgebliebenen Kristalle wurden aus wenig Äthanol umkristallisiert, wobei 630 mg (60% d. Th.) einer farblosen Verbindung vom Rohschmelzpunkt 135-136° erhalten wurden. Der Schmelzpunkt lag nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (3:1) bei 144°.

Die Verbindung ist in Chloroform leicht, in Äther, Äthanol, Methanol, Essigester und Aceton in der Kälte mäßig löslich. In Wasser und Petroläther ist sie auch in der Hitze nur wenig löslich.

3.096 mg Subst., 8.522 mg CO_2, 1.968 mg H_2O
3.572 mg Subst., 0.137 ccm N_2 bei 23° u. 720 Torr

$C_{22}H_{25}NO_3$ (351.4)

Ber.	C 75.18	H 7.17	N 3.99
Gef.	C 75.12	H 7.11	N 4.19

Bestimmung des aktiven Wasserstoffes:

5.898 mg Subst., gelöst in 1.00 ccm Anisol; 1.12 ccm CH_4 bei 27° u. 756 Torr

Für 3 aktive H: Ber. 0.853
Gef. 0.844

Aufgrund einer Analyse enthält die Verbindung weder eine $-OCH_3-$ noch eine $(N)-CH_3$-Gruppe.

Die Verbindung gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Enol-Reaktion.

150 mg der Verbindung $C_{22}H_{25}NO_3$ (0.42 mMol) wurden in 1.5 ccm Äthanol gelöst und mit 5 ccm einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Es wurden - nach Waschen mit Äthanol - 190 mg (84% d. Th.) eines gelben 2.4-Dinitrophenylhydrazons vom Rohschmelzpunkt 156° erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Essigester lag der Schmelzpunkt bei 193-194°.

2.886 mg Subst., 6.741 mg CO_2, 1.416 mg H_2O
2.735 mg Subst., 0.325 ccm N_2 bei 27° u. 729 Torr

$C_{28}H_{29}N_5O_6$ (531.9)

Ber.	C 63.27	H 5.50	N 13.18
Gef.	C 63.74	H 5.49	N 12.97

6.3. Spaltung durch Piperidin

337 mg der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ vom Schmelzpunkt 118° (1 mMol) wurden in einem Ölbad von 120-130° mit 2 ccm Piperidin (etwa 20 mMol) 30 Min. erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Amins im Vakuum blieb ein gelbes Öl zurück, das beim Stehen mit abs. Petroläther innerhalb von 4-5 Tagen zu kristallisieren begann. Mit einem Gemisch von Äthanol-Wasser (1:1) wurde nach vier Wochen das Öl weggelöst, wobei 70 mg (30% d. Th.) farbloser Kristalle vom Rohschmelzpunkt 86-88° zurückblieben. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser lag der Schmelzpunkt bei 94°. Im Gemisch mit Mandelsäure-cyclohexylamid gibt die Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

6.4. Spaltung durch Cyclohexylamin

1.44 g der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ vom Schmelzpunkt 118° (4.3 mMol) wurden in 12.0 g Cyclohexylamin (etwa 120 mMol) gelöst und 7 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 145-155° am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Cyclohexylamins im Vakuum wurden die Reaktionsprodukte zunächst durch Behandeln mit Äther getrennt. Bei wiederholtem Durchkneten des von einigen Kristallen durchsetzten Destillationsrückstandes mit insgesamt 20 ccm Äther schieden sich farblose Kristalle ab.

Die Ausbeute an ätherschwerlöslichem Anteil betrug 530 mg; Schmp. 140-180°.

Beim Behandeln dieser Reaktionsprodukte mit 5 ccm Chloroform blieben 135 mg (13.5% d.Th.) einer Verbindung vom Schmelzpunkt 234° (Umwandlungspunkt bei 223°) zurück. Die Substanz wurde aus Äthanol umkristallisiert.

3.343 mg Subst., 8.550 mg CO_2, 3.120 mg H_2O
2.953 mg Subst., 0.337 ccm N_2 bei 27° u. 729 Torr

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224.2)

Ber.	C 69.60	H 10.78	N 12.49
Gef.	C 69.79	H 10.44	N 12.46

Die Verbindung vom Schmelzpunkt 234° wurde durch Mischschmelzpunkt als N.N'-Dicyclohexyl-harnstoff identifiziert.

Nach Abtrennen des N.N'-Dicyclohexyl-harnstoffs wurde die Chloroform-Lösung zur Trockne gebracht. Der nun bei 125-148° schmelzende Rückstand wurde mit 6 ccm Wasser verrieben, wobei 385 mg (45% d.Th.) einer farblosen Substanz vom Rohschmelzpunkt 147-149° ungelöst zurückblieben. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 95proz. Äthanol lag der Schmelzpunkt dieser Verbindung bei 151-152°.

3.212 mg Subst., 9.083 mg CO_2, 2.480 mg H_2O
3.195 mg Subst., 0.205 ccm N_2 bei 26° u. 726 Torr

$C_{13}H_{17}NO$ (203.3)

Ber.	C 76.81	H 8.43	N 6.89
Gef.	C 77.17	H 8.64	N 6.99

Die Verbindung wurde durch Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum als Benzoesäure-cyclohexylamid identifiziert.

Die wäßrige Lösung wurde im Vakuumexsikkator zur Trockne gebracht, wobei 10 mg einer farblosen Verbindung zurückblieben, die nach Umfällen aus Äthanol-Äther bei 205-207° schmolz und nicht weiter untersucht worden ist.

Die bei der Trennung der Reaktionsprodukte mit Äther erhaltene ätherische Lösung wurde in einem Reagenzglas allmählich mit 5 ccm verd. Salzsäure versetzt. Beim Anreiben schieden sich 390 mg (27% d. Th.) einer farblosen Verbindung vom Schmelzpunkt 234-236° aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol blieb der Schmelzpunkt unverändert (im Schmelzpunktsblock wird ein Schmelzpunkt von 247-249° beobachtet).

Die Substanz löst sich in Äthanol und Methanol in der Kälte mäßig, in der Hitze leicht. In Wasser, Äther, Chloroform, Aceton, Essigester, Benzol und Petroläther löst sie sich auch in der Hitze wenig.

3.446 mg Subst., 8.666 mg CO_2, 2.720 mg H_2O
2.810 mg Subst., 0.203 ccm N_2 bei 23° u. 717 Torr
2.200 mg Subst., 0.622 ccm 0.01n $AgNO_3$-Lösung

$C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ (350.9)

Ber.	C 68.45	H 8.90	N 7.89	Cl 10.10
Gef.	C 68.63	H 8.83	N 7.86	Cl 10.04

Die Verbindung erwies sich durch Mischschmelzpunkt als Chlorhydrat des Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamids. (Darstellung dieses Chlorhydrates s. S. 57).

Zur weiteren Identifizierung wurde das Chlorhydrat $C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ mit verd. Natronlauge in das Aminosäure-amid (Schmp. 120°) überführt. Der Mischschmelzpunkt mit der nach S. 57 dargestellten Verbindung vom Schmelzpunkt 120° ergab keine Depression.

Erhitzt man Mandelsäure-cyclohexylamid oder O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid mit Cyclohexylamin unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ vom Schmelzpunkt 118°, so wird bei gleicher Aufarbeitung das Chlorhydrat $C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ nicht erhalten.

Nach Abfiltrieren der Verbindung $C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ wurde die ätherische Schicht abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdunsten des Äthers verbleibende schwach gelbgefärbte Kristallbrei wurde mit Methanol gewaschen, wobei 220 mg (14% d. Th.) farbloser Kristalle vom Rohschmelzpunkt 121-123° zurückblieben. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol und aus Ligroin stieg der Schmelzpunkt auf 130-131°.

Die Substanz löst sich in Äther, Benzol und Chloroform leicht. In Äthanol, Methanol, Essigester und Ligroin ist sie in der Kälte mäßig, in der Hitze leicht löslich.

3.187 mg Subst., 9.818 mg CO_2, 2.630 mg H_2O
2.595 mg Subst., 0.183 ccm N_2 bei 27° u. 726 Torr

$C_{26}H_{34}N_2$ (374.6)	Ber.	C 83.37	H 9.15	N 7.48
$C_{26}H_{32}N_2$ (372.5)	Ber.	C 83.83	H 8.66	N 7.52
	Gef.	C 84.07	H 9.23	N 7.66

Erhitzt man Benzil mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:2 unter den von C. D. HURD u. C. M. BUESS (26) für die Umsetzung von Benzil mit Benzylamin angegebenen Bedingungen, so wird eine Verbindung erhalten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 78-79° schmilzt.

3.886 mg Subst., 11.750 mg CO_2, 2.528 mg H_2O
3.159 mg Subst., 0.135 ccm N_2 bei 24° u. 720 Torr

$C_{20}H_{21}NO$ (291.4)

Ber.	C 82.44	H 7.26	N 4.82
Gef.	C 82.51	H 7.28	N 4.65

Aus Benzoin und Cyclohexylamin wurde unter den gleichen Bedingungen eine unbeständige Verbindung erhalten, die auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol bei 78-84° schmolz, und die nach zweitägigem Stehen an der Luft unter Bildung von Benzaldehyd-Geruch allmählich erweichte.

Darstellung von Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid

Zur Darstellung von Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid wurden 1.89 g (10 mMol) Phenyl-chloressigsäure-chlorid (27) unter Eiskühlung innerhalb von 20 Min. mit 9.90 g (100 mMol) Cyclohexylamin versetzt. Unter heftiger Reaktion bildete sich ein farbloser Niederschlag, der sich im Verlauf von sieben Tagen vermehrte. Der Niederschlag wurde abgetrennt und als Cyclohexylamin-hydrochlorid identifiziert. Zum Filtrat wurden 12 ccm verd. Salzsäure getropft, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das mit Wasser gewaschene farblose Rohprodukt schmolz bei 96-101°; Ausbeute 1.88 g (60% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ligroin und Äthanol-Wasser (4:1) lag der Schmelzpunkt bei 120°.

Die Verbindung ist in Äthanol, Methanol, Essigester, Chloroform, Aceton und Benzol leicht, in Äther mäßig und in Wasser schwer löslich.

3.022 mg Subst., 8.448 mg CO_2, 2.597 mg H_2O
3.429 mg Subst., 0.292 ccm N_2 bei 25° u. 726 Torr

$C_{20}H_{30}N_2O$ (314.5)

Ber.	C 76.42	H 9.61	N 8.90
Gef.	C 76.29	H 9.62	N 9.31

Das Phenyl-cyclohexylamino-essigsäure-cyclohexylamid wurde durch Zugabe von verd. Salzsäure in das Chlorhydrat übergeführt. Zur Reinigung wurde das zunächst schmierige Produkt mit Wasser durchgeknetet und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates liegt bei 247-249° (Schmelzpunktsblock).

Literaturverzeichnis

(1) L.J.SIMON, C.R.hebd.Seances Acad.Sci.147 (II) 1, 125 (1908)
(2) K.MARTIN, Univ. München, Dissertation (1954)
(3) H.PIRZER, Univ. München, Dissertation (1956)
(4) F.MÜLLER, Univ. München, Dissertation (1957)
(5) O.BALCKE, Univ. München, Dissertation (1959)
(6) H.HAMMEL, Univ. München, Dissertation (1953)
(7) L.SCHMID u. B.BECKER, Mh. Chem. 46, 675 (1925)
(8) E.STEINHÄUSER u. E.DIEPOLDER, J.prakt.Chem. (2) 93, 391 (1916)
(9) A.KIRPAL u. E.REITER, Ber.dtsch.chem.Ges. 60, 664 (1927)
(10) O.FISCHER, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 1301 (1899)
(11) W.SCHRÖER, Univ. München, Diplomarbeit (1960)
(12) L.SCHIENER, Univ. München, Dissertation (1957)
(13) E.KNOEVENAGEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 29, 172 (1896)
E.KNOEVENAGEL, ibid. 31, 730 (1898)
E.KNOEVENAGEL, Liebigs Ann.Chem. 281, 25 (1904)
(14) P.RABE u. F.ELZE, Liebigs Ann.Chem. 313, 164 (1900)
P.RABE u. F.ELZE, ibid. 323, 83 (1902)
(15) P.RABE u. A.BILLMANN, Liebigs Ann.Chem. 332, 22 (1904)
(16) A.C.O.HANN u. A.LAPWORTH, J.chem.Soc. (London) 85, 46 (1904)
(17) S.COFFEY, J.K.THOMSON u. F.J.WILSON, J.chem.Soc. (London) 1936, 856
(18) S.N.CHITRICK, C. 1940 I, 1195
(19) F.C.PALAZZO u. A.TAMBURINI, R.A.L. (5) 20 I, 41 (1911)
(20) H.ANTAKI u. V.PETROW, J.chem.Soc. (London) 1951, 551
(21) K.v.AUWERS u. W.SUSEMIHL, Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 1072 (1930)
(22) K.v.AUWERS u. H.WUNDERLING, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 2748 (1931);
ibid. 64, 2758 (1931)
(23) A.E.TSCHITSCHIBABIN, R.A.KONOWALOWA u. A.A.KONOWALOWA,
Ber.dtsch.chem.Ges. 54 I, 819 (1921)
(24) O.SEIDE, Ber.dtsch.chem.Ges. 58 I, 352 (1925)
(25) H.PESENECKER, Univ. München, Dissertation (1960)
(26) C.D.HURD u. C.M.BUESS, J.Amer.chem.Soc. 78, 5667 (1956)
(27) R.L.SHRINER, R.C.FUSON u. D.Y.CURTIN, Syst.Ident. of org.Comp.,
J.Wiley u. Sons, N.Y. S.111 (1956)
(28) R.WILLSTÄTTER u. C.H.CLARKE, Ber.dtsch.chem.Ges. 47, 298 (1914)
(29) A.MICHAEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 2091 (1905)

(30) H. PFEIFFER, J. prakt. Chem. (2) 111, 240 (1925)
(31) H. PFEIFFER, J. prakt. Chem. (2) 114, 56 (1926)
(32) H. E. FIERZ-DAVID u. E. ZIEGLER, Helv. chim. Acta 11, 776 (1928)
(33) L. LIMPACH, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 970 (1931)

Lebenslauf

Am 12. Mai 1932 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ludwig Schröer und seiner Ehefrau Martha, geb. Rüdinger, in Berchtesgaden geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule und einjährigem Besuch der Hauptschule in Berchtesgaden trat ich im September 1943 in die dortige Oberrealschule ein, an der ich im Juli 1951 die Reifeprüfung ablegte. Nach meiner Immatrikulation an der Universität München studierte ich zunächst drei Semester Naturwissenschaften, seit dem Sommersemester 1953 Chemie. Im November 1956 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung, im Dezember 1958 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung in München ab. Vom Januar 1959 bis Oktober 1961 war ich im Laboratorium von Frau Prof. Dr. E. Dane am Institut für Organische Chemie der Universität München mit der Abfassung der Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt. Seit September 1959 bin ich als Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität München tätig. Ich bin seit April 1961 verheiratet.